

Cette mise au point constitue une partie de la thèse de Docteur-Ingénieur enregistrée au Centre de Documentation du CNRS sous le n° A.O. 3797, soutenue par M. Gérard COISPEAU.

Les autres publications de travail sont successivement:

- Esters de pyrazoles dicarboxyliques : Bull. Soc. chim., 1969, p2061.
- Action des hydrazines sur les cétones -acétyléniques : Bull. Soc. chim., 1970, p.....
- Stéréochimie des positions 4 et 5 des pyrazolines-2 et pyrazoliniums-2: Bull. Soc. chim., 1970, p.....
- Action des hydrazines sur les nitriles -éthyléniques: Bull. Soc. chim. 1970, p.....



SECTION B : CHIMIE ORGANIQUE

MISE AU POINT

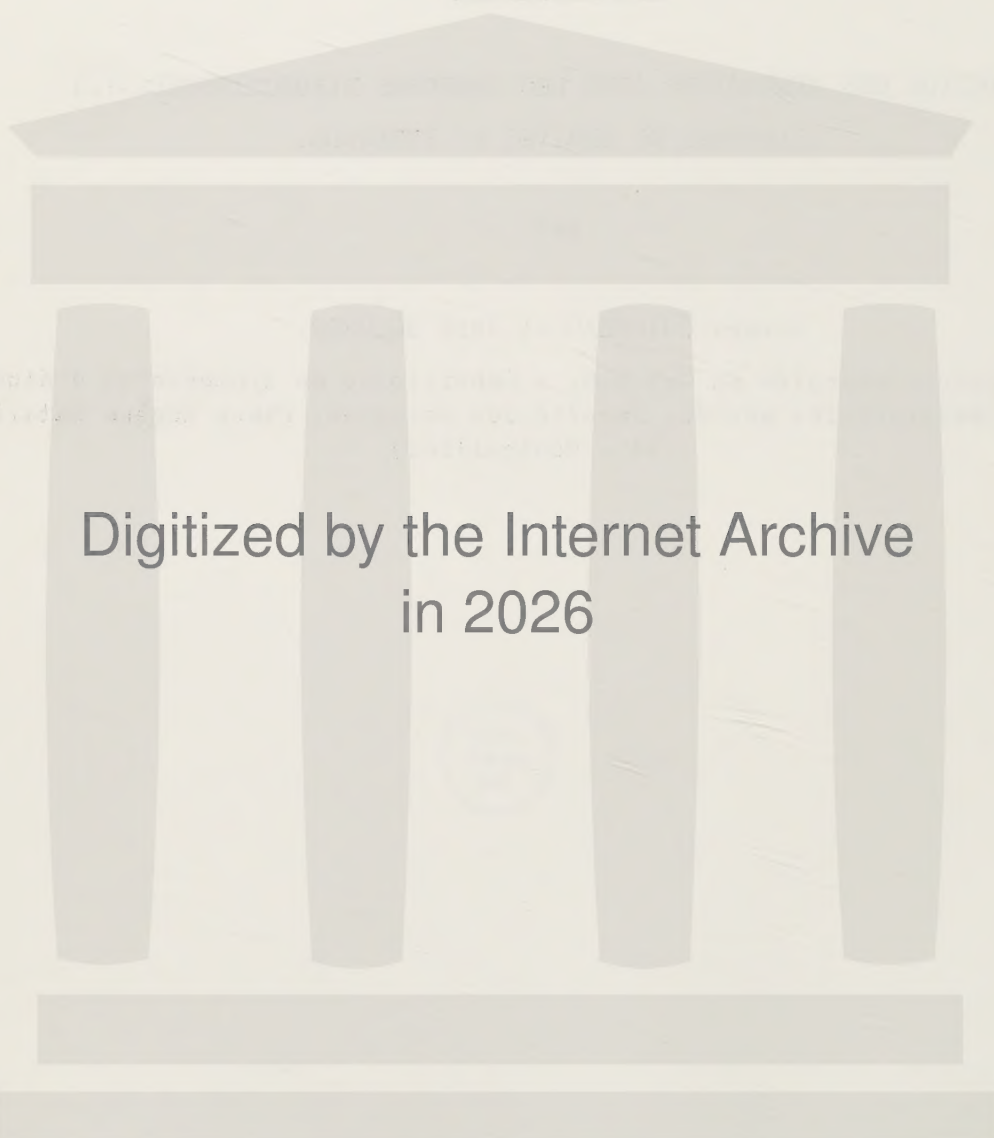
REACTION DES HYDRAZINES AVEC LES COMPOSES DIFONCTIONNELS-1,3

SYNTHÈSE DE DÉRIVÉS DU PYRAZOLE.

par

Gérard COISPEAU et José ELGUERO.

(Equipe de recherche associée au C.N.R.S. : Laboratoire de synthèse et d'étude physicochimique d'hétérocycles azotés, Faculté des Sciences, Place Eugène Bataillon, 34 - Montpellier)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551917_0023

I N T R O D U C T I O N

L'obtention de dérivés du pyrazole par action des hydrazines sur les composés difonctionnels-1,3 peut être considérée comme la principale voie de synthèse pour ces hétérocycles : elle a donc donné lieu à un nombre très élevé de publications, ainsi qu'à plusieurs monographies importantes (1-5)^(*).

Il manquait cependant une revue où ces divers renseignements se trouveraient réunis, où toutes les possibilités seraient examinées systématiquement (faisant ainsi apparaître des expériences à réaliser), où, enfin, des mécanismes cohérents seraient proposés.

Ayant effectué de nombreuses recherches sur la synthèse des différents dérivés du pyrazole à partir de composés difonctionnels-1,3 (6-39), nous avons entrepris de rédiger cette mise au point avec l'intention de combler au moins partiellement, les lacunes plus haut citées.

*
* *

Les composés difonctionnels-1,3 possèdent formellement deux carbones sp ou sp^2 séparés par un troisième carbone ; les fonctions que nous avons considérées sont, dans l'ordre : $>C = C<$; $-C \equiv C-$; $>C = O$; $-C \begin{smallmatrix} O \\ \nearrow \\ OR \end{smallmatrix}$; $-C \equiv N$. La fonction $>C = N-$ sera examinée avec la fonction $C = O$ et la

(*) Pour celles-ci, la bibliographie s'arrête à 1955 (1), 1957 (2), 1963-64 (3) 1964 (4), 1966 (5).

fonction $-\text{CONH}_2$ avec $-\text{CO}_2\text{R}$ (R égal ou différent de H).

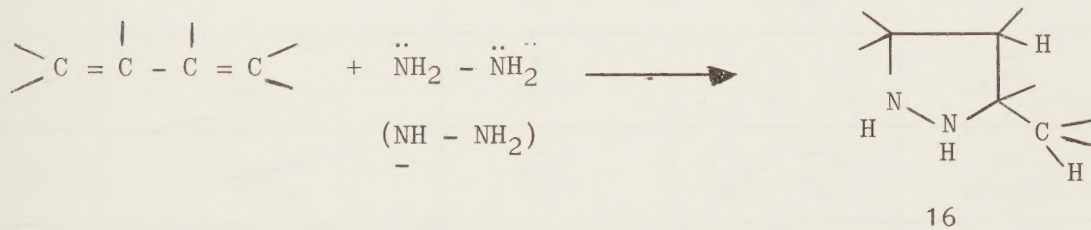
Les cinq fonctions principales retenues peuvent se combiner pour donner 15 composés difonctionnels-1,3 (Tableau I). Nous allons les examiner successivement(*).

I - DIENES-1,3

L'action des hydrazines sur les diènes-1,3 n'a pas été étudiée. On trouve cependant dans la littérature les travaux de KAUFFMANN (40,41,42) qui décrit la réaction d'un mélange d'hydrazidure de sodium et d'hydrazine sur un certain nombre de diènes.

Formellement, on s'attendrait à obtenir des pyrazolidines 16 (Equation 1).

Equation 1



En fait, il se forme des produits plus oxydés, soit des pyrazolines-2, soit des pyrazoles selon la nature du diène. Le mécanisme n'a pas été élucidé ; ce qui semble acquis est que la réaction commence par une addition-1,4 et que l'agent oxydant est l'hydrazine (dégagement d'ammoniac).

Dans le cas de diènes dissymétriques, tel l'isoprène, l'addition

(*) Nous nous abstiendrons d'aborder les problèmes de tautomérie des hétérocycles ; la forme tautomère que nous avons adoptée pour le représenter ou pour le nommer n'a pas nécessairement de rapport avec celle qui est prépondérante.

TABLEAU I - ACTION DES HYDRAZINES SUR LES COMPOSES DIFONCTIONNELS-1,3

SERIE	HYDRAZINES : COMPOSES DIFONCTIONNELS-1,3	$\text{NH}_2\text{-NH}_2$ $\underline{\text{a}}$	$\text{R}_1\text{-NH-NH}_2$ $\underline{\text{b}}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\underline{\text{c}}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$ $\underline{\text{d}}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_4(\text{NO}_2)\text{-2,4}$	$\text{R}_1\text{-NH-NH-R}_2$ $\underline{\text{d}}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{CH}_3$ $\underline{\text{e}}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$, $\text{R}_2 = \text{CH}_3$ $\underline{\text{f}}$, $\text{R}_1 = \text{R}_2 = \text{C}_6\text{H}_5$	R_1 R_1 N-NH ₂ $\underline{\text{f}}$, $\text{R}_1 = \text{CH}_3$ $\underline{\text{g}}$, $\text{R}_1 = \text{C}_6\text{H}_5$
I		(1)	—	—	—
II			—	—	—
III		*	*	(2) *	*
IV		*	*	*	(3)
V		*	*	*	(4) *
VI		*	*	—	—
VII		*	*	*	—
VIII		*	*	*	— (5)
IX		*	*	—	—
X		*	*	*	— (6)
XI		*	*	*	— (7)
XII		*	*	—	— (8)
XIII		*	*	*	—
XIV		*	*	—	—
XV		(9)	(9)	—	—

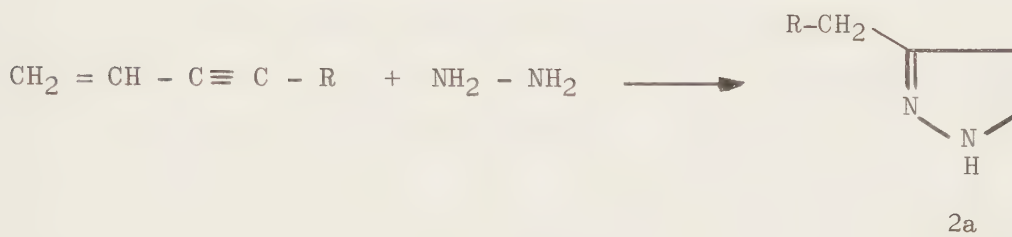
* Recherches personnelles (6-39)

(1) En fait on isole des produits plus oxydés ; (2) Acide conjugué d'une pyrazoline-3 ; (3) Acide conjugué d'un ion dipolaire ; (4) Intermédiaire non isolé ; (5) On isole l'hydraride ; (6) On isole la mono- et la bis-hydrazone ; (7) On isole l'hydrazone ; (8) On isole l'hydrazone ; (9) La réaction conduit à un produit plus complexe, dérivant du dimère du malonitrile.

se produit sur la double liaison éthyénique la moins substituée.

II - ENYNES CONJUGUES :

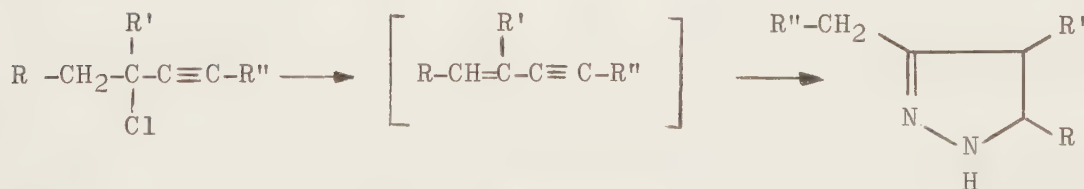
Le seul exemple connu dans la littérature est dû à MATSOYAN et DARBINYAN (43) (Equation 2).



Equation 2

Faute d'avoir étudié la réaction avec des hydrazines substituées, il n'est pas possible de savoir sur quelle liaison se fait la première addition.

On peut rattacher aux ènynes conjugués la formation de pyrazolines-2 à partir de chlorures α -acétynéliques (44) ; dans le cas où une déshydrohalogénéation est possible, on peut écrire (Equation 3) :



Cependant la substitution du chlore par l'hydrazine est une première étape plus plausible.

III - COMPOSES CARBONYLES α -ETHYLENIQUES :

Contrairement aux deux séries précédentes, l'obtention de pyrazolines-2 ou de leurs sels, par action des hydrazines sur les composés carbonyles α -éthyléniques est une réaction connue depuis fort longtemps (45) et très couramment utilisée (1, 3, 5). Nous-mêmes avons étudié l'action de l'hydrazine (6, 9, 18, 25), des hydrazines mono-substituées (8, 25, 30, 35) et des hydrazines disubstituées-1,1 (21, 27).

Le mécanisme acido-catalysé a été établi grâce aux travaux de FERRES et JACKSON (46) ainsi qu'aux nôtres (30, 35). Nous en rappelons dans la figure 1 les étapes essentielles.

Il est possible, bien qu'exceptionnel, de réaliser la réaction en milieu alcalin (47). Ce mode opératoire a été utilisé pour obtenir des pyrazolines, en faisant réagir la phénylhydrazine avec certains aldéhydes qui conduisent, dans les conditions habituelles, à des phénylhydrazones 19 ($R_1 = C_6H_5$, $R'_1 = H$). Le mécanisme que nous avons proposé (30), commence par une addition 1,4 par l'azote en α du phényle de la phénylhydrazine, sous forme d'anion $C_6H_5-\bar{N} - NH_2$.

Nous allons examiner succinctement les aspects essentiels de ces réactions.

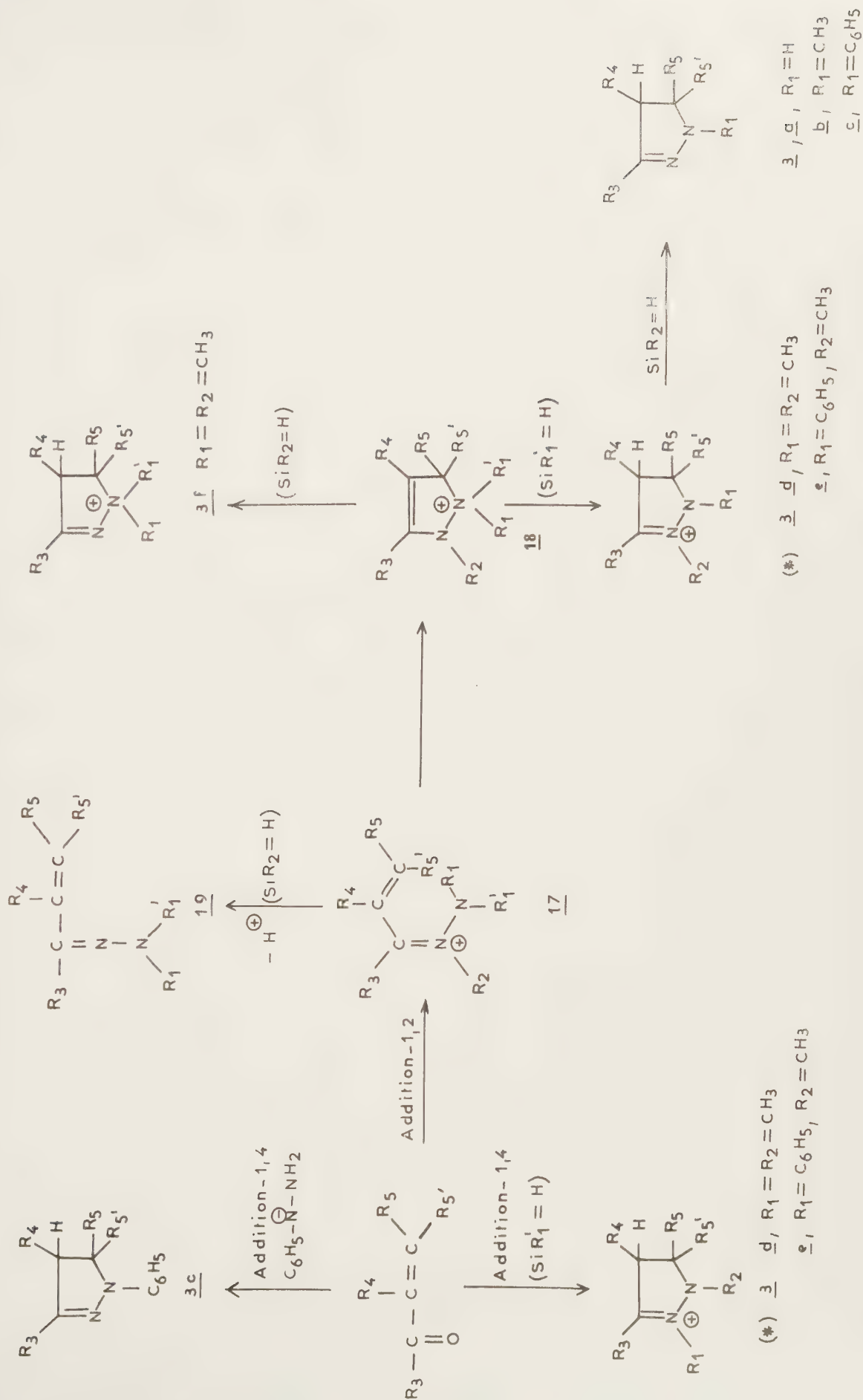
Orientation de la réaction :

Tout au cours de cette mise au point, il va se poser deux problèmes :

- quelle est la fonction du composé difonctionnel-1,3 qui réagit la première ?
- quel est l'azote de l'hydrazine qui réagit le premier ? (uniquement pour les hydrazines disubstituées-1,2 dissymétriques : $R'_1 = H$, $R_1 \neq R_2$).

Les réponses dans le cas des composés carbonyles α -éthyléniques sont réunies dans le tableau II. Les seules exceptions connues sont celles

FIGURE 1. REACTION DES HYDRAZINES avec les COMPOSES
CARBONYLES α -ETHYLENIQUES.

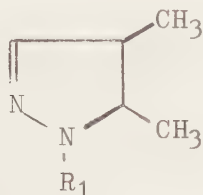


(*) ACIDE CONJUGUE C-PROTONE d'une PYRAZOLINE - 3 (21)

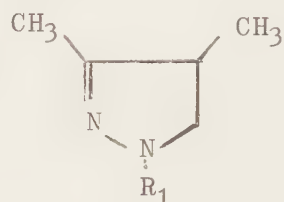
TABLEAU II - ORIENTATION DE LA REACTION DES HYDRAZINES AVEC LES CETONES, ESTERS (ACIDES) ET NITRILES α -ETHYLENIQUES

	>C(=O)-C(=O)-		>C(=O)-C(=O)-OR		$\text{>C(=O)-C}\equiv\text{N}$	
	MILIEU NEUTRE OU ACIDE	MILIEU BASIQUE	MILIEU NEUTRE OU ACIDE	MILIEU BASIQUE	MILIEU NEUTRE OU ACIDE	MILIEU BASIQUE
a $\text{NH}_2\text{-NH}_2$	Add-1, 2	—	Add-1, 2	—	Add-1, 4	—
b $\text{CH}_3\text{-NH-NH}_2$	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	—	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$ (ou add-1, 2 NH_2)	—	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$
c $\phi\text{-NH-NH}_2$	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-}\phi$	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-}\phi$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-}\phi$
d $\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$	Add-1, 2 Add-1, 4	—	Add-1, 4	—	Add-1, 4	Add-1, 4
e $\phi\text{-NH-NH-CH}_3$	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$	—	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-}\phi$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}$	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-}\phi$
f $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	—	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	—	Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$ [Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-Me}_2$]	—
g $\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$	—	—	Add-1, 2 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$ Add-1, 4 $\ddot{\text{N}}\text{-NH}_2$	—	—	—

signalées dans l'action de la méthylhydrazine (48) et de la phénylhydrazine (en milieu alcalin) (30) sur l'aldéhyde tiglique. En effet, à côté du produit normalement attendu, méthyl-1 ou phényl-1 diméthyl-4,5 pyrazoline-2 20, on trouve l'isomère diméthyl-3,4 21.



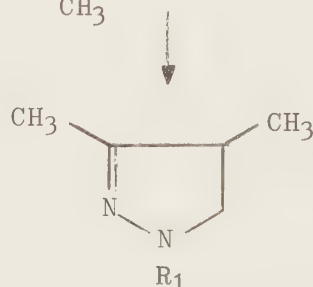
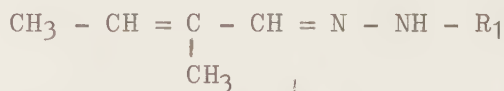
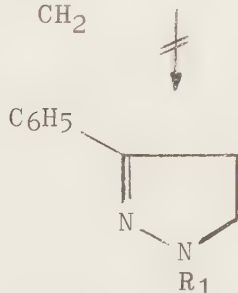
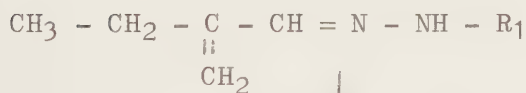
20 ($R = \text{CH}_3$ ou C_6H_5)



21 ($R_1 = \text{CH}_3$ ou C_6H_5)

Il faut dans ce cas admettre une compétition entre l'orientation du tableau II et celles qui résulteraient d'une interversion, soit du type d'addition, soit de l'azote qui réagit le premier.

IOFFE et TSIBUL'SKII (49) ont signalé d'autres anomalies, mais qui proviennent d'un déplacement de la double liaison dans l'hydrazone intermédiaire :



Il apparaît donc que, contrairement à une idée généralement acceptée, la structure de la pyrazoline 3b n'est pas toujours prévisible d'après le composé carbonylé α -éthylénique utilisé.

Or il est classique (1, 3, 4) d'établir la structure d'un pyrazole (lorsque, par exemple, il faut différencier deux isomères), soit en oxydant une pyrazoline-2, soit par réduction en pyrazoline-2. Il sera donc nécessaire d'avoir une preuve, spectrale par exemple, de la structure de la pyrazoline-2 3b, avant de l'utiliser pour démontrer celle du pyrazole.

Signalons enfin, qu'avec la triméthylhydrazine en présence d'un équivalent d'acide, on aurait pu obtenir un sel de formule 18 ($R_1 = R'_1 = R_2 = CH_3$) : nous n'avons pas réussi à l'isoler (30).

Problème de l'hydrazone :

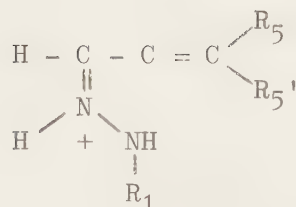
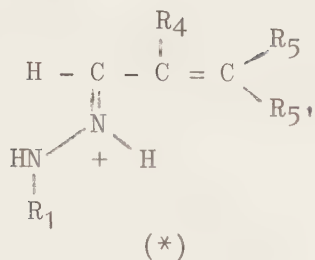
Il est fréquent que ces réactions des hydrazines avec les composés difonctionnel-1,3 s'accompagnent de réactions latérales ne conduisant pas à des hétérocycles. Dans le cas des composés carbonylés α -éthyléniques, il s'agit de la formation d'hydrazone 19 (dans le cas de l'hydrazine, $R_1 = R'_1 = H$, on isole plutôt l'azine).

On peut parfois cycliser ces hydrazones en milieu acide : une protonation cinétique sur l'atome d'azote sp^2 conduit à l'intermédiaire 17 à partir duquel la réaction suit son cours normal.

D'autres fois, il est très difficile, voire impossible, de cycliser l'hydrazone. Les raisons peuvent être de deux sortes :

- la présence d'un groupement fortement attracteur sur l'atome d'azote sp^3 , et en particulier le groupe dinitro-2,4 phényle, empêche en général la cyclisation (9) : seuls les DNP de la phénylvinylcétone (51), de la dibenzalacétone (51) et de l'oxyde de mésityle (52) ont été cyclisées, en utilisant un reflux dans un mélange acide acétique-acide bromhydrique.
- une configuration défavorable de la liaison $C=N$; ceci peut expliquer la difficulté de cyclisation des hydrazones d'aldéhydes α -éthyléniques, car la différence de taille des groupements fixés sur le carbone de l'imine étant très grande, il faut beaucoup d'énergie pour isomériser la double

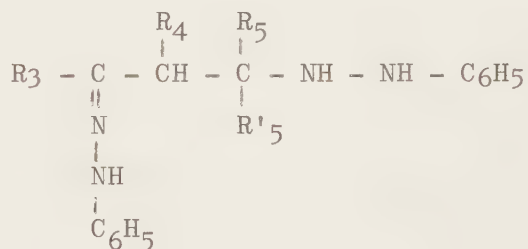
liaison C=N :



17, R₃ = H

CHAMBERS et WILLARD (51) en ont apporté une preuve, en montrant qu'il est possible de cycliser avec une relative facilité la DNP de la dibenzal-acétone où, par raison de symétrie, la configuration de la double liaison C=N est obligatoirement favorable, tandis qu'ils n'ont pas réussi à cycliser la DNP de l'aldéhyde cinnamique.

A côté de l'addition-1,2 conduisant à l'hydrazone 19, on trouve exceptionnellement des produits de double condensation, tels les phénylhydrazones-phénylhydrazines (30) :



qui montrent qu'une addition-1,4 est aussi possible.

Stéréochimie :

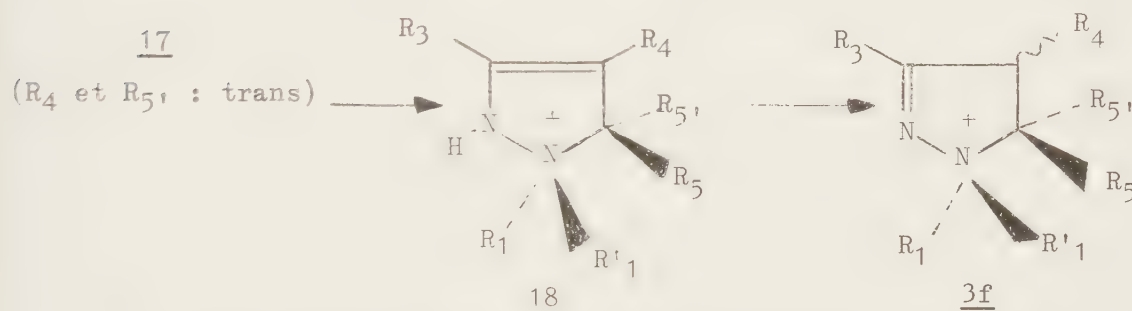
Nous n'avons pas tenu compte de la stéréochimie dans le mécanisme

(*) FILLEUX-BLANCHARD et MARTIN (50) ont montré que celle-ci est la configuration des DNP d'aldéhydes α-éthyléniques et des cétones α-éthyléniques, sauf si R₃ est très volumineux, p. ex. : t-C₄H₉.

de la figure 1, pour ne pas la compliquer excessivement ; nous allons aborder maintenant son étude en utilisant des résultats déjà publiés (35) ou en cours d'étude (53).

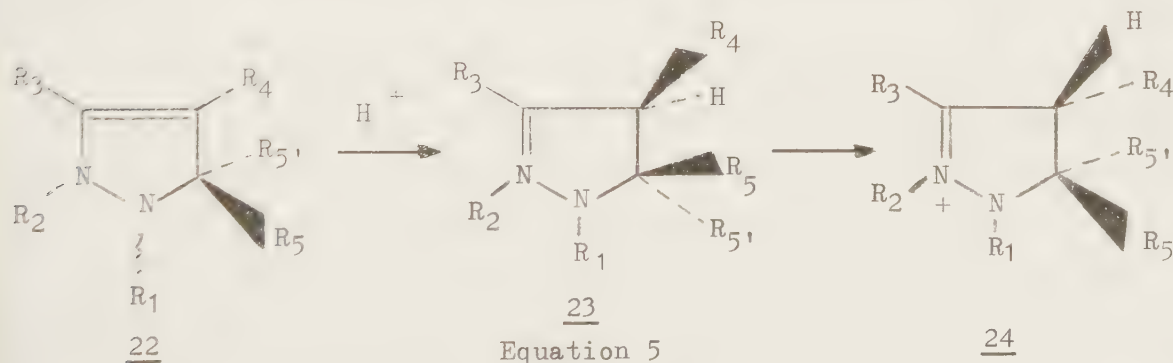
Considérons la cyclisation de l'intermédiaire 17 : on peut envisager un mécanisme électrocyclique disrotatoire (53), analogue à ceux que nous avons proposés pour la cyclisation d'azines (54) ou de diènehydrazines (55) ; s'il en est ainsi, on peut prédire la stéréochimie des positions 1 et 5 du sel 3f :

Equation 4



Des expériences sont en cours en vue de vérifier cette hypothèse (53).

La stéréochimie des positions 4 et 5 ne dépendrait pas de l'isomérisie cis-trans du composé carbonylé α -éthylénique de départ (56)^(*), mais uniquement de la C-protonation de la pyrazoline-3 intermédiaire 22 (35) :



(*) Les exemples cités par JARBOE (3, p. 181) ne sont pas significatifs, puisqu'il s'agit de cétones α -éthyléniques dans lesquelles R₄ = H.

Le produit cinétique 23 est le plus encombré (R_4 et R_5 cis) ; attaque du proton par la face la moins encombrée (trans par rapport à R_5) ; il intervient ensuite une équilibration conduisant au mélange thermodynamique, riche en isomère trans (par rapport à R_4 et R_5) 24^(*).

Ce mécanisme suppose que le transfert du proton de l'azote de l'intermédiaire 18 ($R'_1 = H$) au carbone du pyrazolinium 23 se fait par un mécanisme intermoléculaire, en passant par la pyrazoline-3 22, comme nos études sur la protonation des pyrazolines-3 nous l'avaient suggéré (57). Cependant, nous sommes en train d'étudier (53) la possibilité d'un transfert intramoléculaire suprafacial : passage direct du sel 18 au sel 23 ; dans ce cas, il pourrait exister une relation entre la stéréochimie du composé carbonylé et celle de la pyrazoline obtenue.

IV - ACIDES α -ETHYLENIQUES ET LEURS DERIVES

Bien que souvent utilisée, l'obtention de pyrazolidones à partir d'acides α -éthyléniques ou de leurs dérivés (esters ou anhydrides) n'a pas fait l'objet d'une étude aussi approfondie que celle des pyrazolines traitée dans le paragraphe précédent. Aussi nous avons cru utile de rapporter dans le tableau III les résultats les plus importants de la littérature.

Deux hydrazines ont surtout été utilisées : la phénylhydrazine (série c) et la diméthyl-1,1 hydrazine (série f).

En ce qui concerne la première, on trouvera un résumé bibliographique dans une de nos précédentes publications (20). Plus intéressant est le résultat obtenu par SOKOLOVA (61, 62, 63, 64, 66) avec la diméthyl-1,1 hydrazine car on isole un composé 4f' de nature dipolaire.

(*) Sauf bien entendu, si les substituants R_4 et R_5 font partie d'un cycle de taille moyenne : l'isomère stable est celui qui a la jonction cis.

Hydrazides et β -hydrazinoesters :

Parmi les produits non cyclisés qui figurent dans le tableau I, il y en a un, l'hydrazide 25 qui, comme les hydrazones 19, correspond à un produit d'addition-1,2, et un autre, le β -hydrazinoester 26, qui est un produit d'addition-1,4. Enfin, on trouve aussi des produits de double condensation, l'un 27a, avec l'hydrazine qui correspond aux deux types d'addition et l'autre, 28d, avec la diméthyl-1,2 hydrazine qui résulte d'une double addition-1,4.

Tant les hydrazides 25 que les β -hydrazinoesters 26 sont cyclisables, dans certains cas, en pyrazolidones (64, 60).

Mécanisme et orientation de la réaction :

Le mécanisme de la figure 2 (réduit à ses étapes essentielles), complété du tableau II en ce qui concerne l'orientation de la réaction, rend compte de l'ensemble des résultats du tableau III.

Avec la benzylhydrazine (31), le pourcentage des deux pyrazolidones isomères dépend de l'acide éthylénique utilisé ; ainsi l'acide crotonique conduit à 40 % de pyrazolidone-3 4b' et 60 % de pyrazolidone-5 4b, tandis que l'acide β , β -diméthylacrylique ne donne que la pyrazolidine-5 4b ($R_5 = R_5' = CH_3$, $R_4 = H$) : la gem-disubstitution empêche l'addition-1,4.

Stéréochimie des pyrazolidones :

Il y a peu de résultats concernant la stéréochimie des pyrazolidones (20, 36). En partant de l'acide tiglique (α , β -diméthylacrylique, $R_4 = R_5 = CH_3$, $R_5' = H$) on obtient un mélange des deux diméthyl-3,4 phényl-1 (ou phényl-1 méthyl-2) pyrazolidones-5 4b' et 4e' cis et trans. L'isomère trans prédomine : il s'agit du mélange thermodynamique (36).

2. REACTION des HYDRAZINES avec les ESTERS α - ETHYLENIQUES

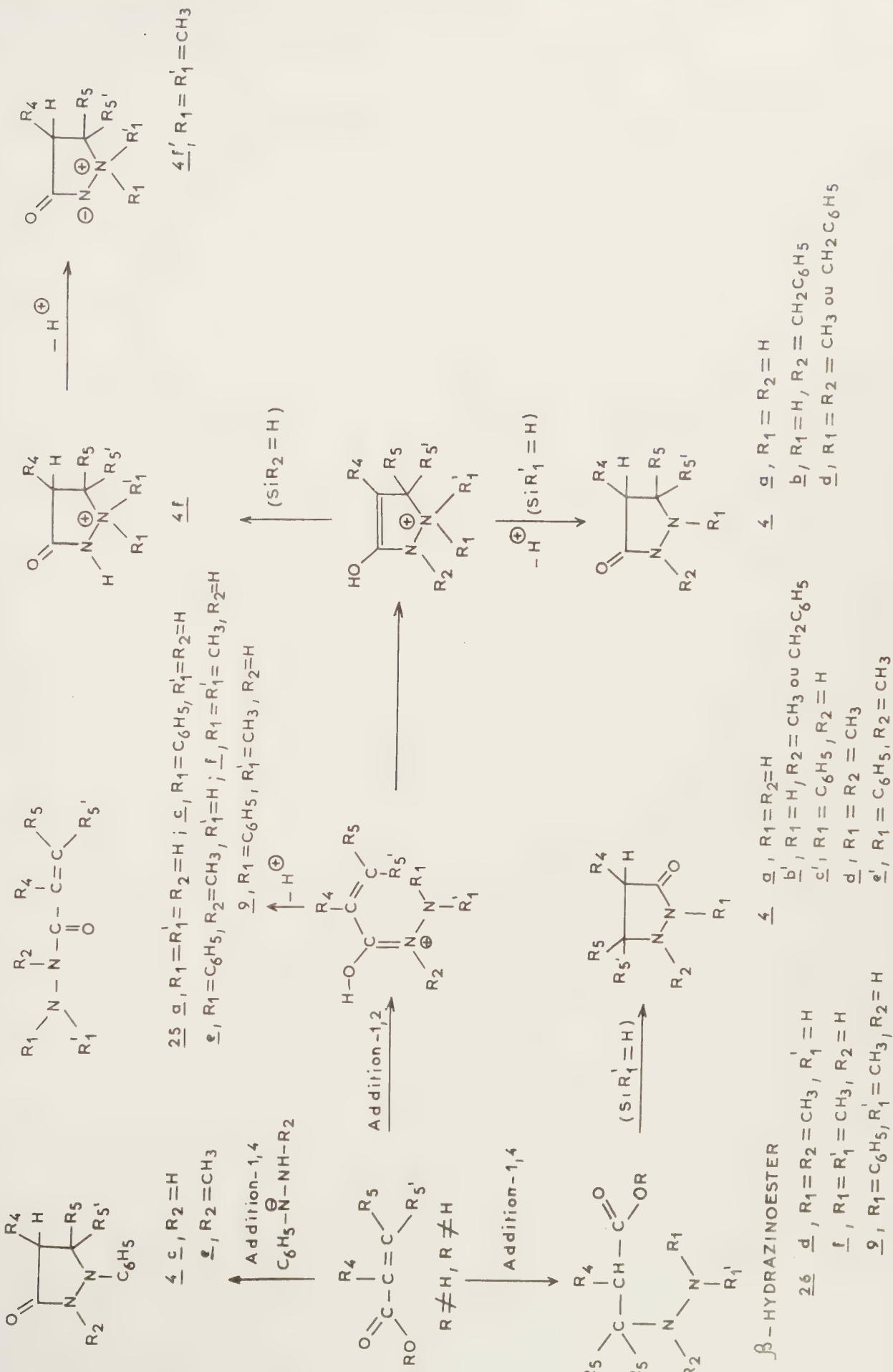


TABLEAU III - PRODUITS OBTENUS DANS L'ACTION DES HYDRAZINES SUR LES ACIDES α -ETHYLENIQUE ET LEURS DERIVE

HYDRAZINE	CONDITIONS	PRODUITS OBTENUS	TYPE D'ADDITION	REFERENCE
NH_2-NH_2	Ester	Pyrazolidone-3(5) <u>4a</u> (*)		
	Anhydride	Hydrazide <u>25a</u>	Add-1,2	(58)
	Ester ($\frac{1}{2}$ mole)	$\begin{array}{c} \text{R}_4 \\ \\ \text{R}_5-\text{C}-\text{CH}-\text{NH}-\text{NH}_2 \\ \\ \text{R}_5' \end{array} \quad \text{27a}$	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Add-1,2} \\ \text{Add-1,4} \end{array} \right.$	
$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{NH}_2$	Acide	Méthyl-1 pyrazolidone-3 <u>4b'</u>		(59)
$\text{C}_6\text{H}_5(\text{CH}_2)_2-\text{NH}-\text{NH}_2$	Ester ou acide	Benzyl-1 pyrazolidone-3 <u>4b'</u> Benzyl-1 pyrazolidone-5 <u>4b</u>		(59)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}_2$	Acide	Phényl-1 pyrazolidone-5 <u>4c'</u> Phénylhydrazide <u>25c</u>	Add-1,2 par NH_2	(26)
	Ester (milieu basique)	Phényl-1 pyrazolidone-3 <u>4c</u>		(26)
$\text{CH}_3-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_3$	Ester	Diméthyl-1,2 pyrazolidone-3(5) <u>4d</u> p-(diméthyl-1,2) hydrazinoester <u>26d</u> $\begin{array}{c} \text{R}_4, \text{R}_5 \\ \quad \\ \text{CH}_3-\text{N}-\text{C}-\text{CH}-\text{CO}_2\text{R} \\ \\ \text{R}_5' \end{array} \quad \text{28d}$	Add-1,4 par NH CH_3 Add-1,4 par NH CH_3	(60)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_2\text{C}_6\text{H}_5$	Acide	Dibenzyl-1,2 pyrazolidone-3(5) <u>4d</u>		(31)
$\text{C}_6\text{H}_5-\text{NH}-\text{NH}-\text{CH}_3$	Acide ou ester	Phényl-1 méthyl-2 pyrazolidone-5 <u>4e'</u> Phényl-1 méthyl-2 hydrazide <u>25e</u>	Add-1,2 par NH CH_3	(20) (36)
	Ester (milieu basique)	Phényl-1 méthyl-2 pyrazolidone-3 <u>4e</u>		(20)
$\text{CH}_3-\text{N}(\text{NH}_2)-\text{CH}_3$	Ester, acide, anhydride, chlorure d'acide	$\begin{array}{c} \text{O} \\ \\ \text{N}^+-\text{N}^+ \\ \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{CH}_3 \end{array} \quad \text{4f'}$ Diméthyl-1,1 hydrazide <u>25f</u> p-(diméthyl-1,1) hydrazinoester <u>26f</u>	Add-1,2 par NH_2 Add-1,4 par NH_2	(59) (61) (62) (63) (64) (65)
$\text{CH}_3-\text{N}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5$	Acide	Phényl-1 méthyl-1 hydrazide <u>25g</u>	Add-1,2 par NH_2	(20)
	Ester	p-(phényl-1' méthyl-1') hydrazinoester <u>26g</u>	Add-1,4 par NH_2	(20)
$\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2-\text{N}(\text{NH}_2)-\text{C}_6\text{H}_5$	Anhydride	Phényl-1 benzyl-1 hydrazide <u>25g</u>	Add-1,2 par NH_2	(66)

(*) Pour la synthèse de pyrazolidones non substituées à l'azote, voir DORN et ZUBEK (67) et références citées dans cette publication.

V - NITRILES α -ETHYLENIQUES

On obtient des aminopyrazolines en condensant les nitriles α -éthyléniques avec les hydrazines : la méthode est relativement récente puisqu'elle date de 1953 (68), mais elle a fait l'objet de très nombreux travaux depuis cette époque.

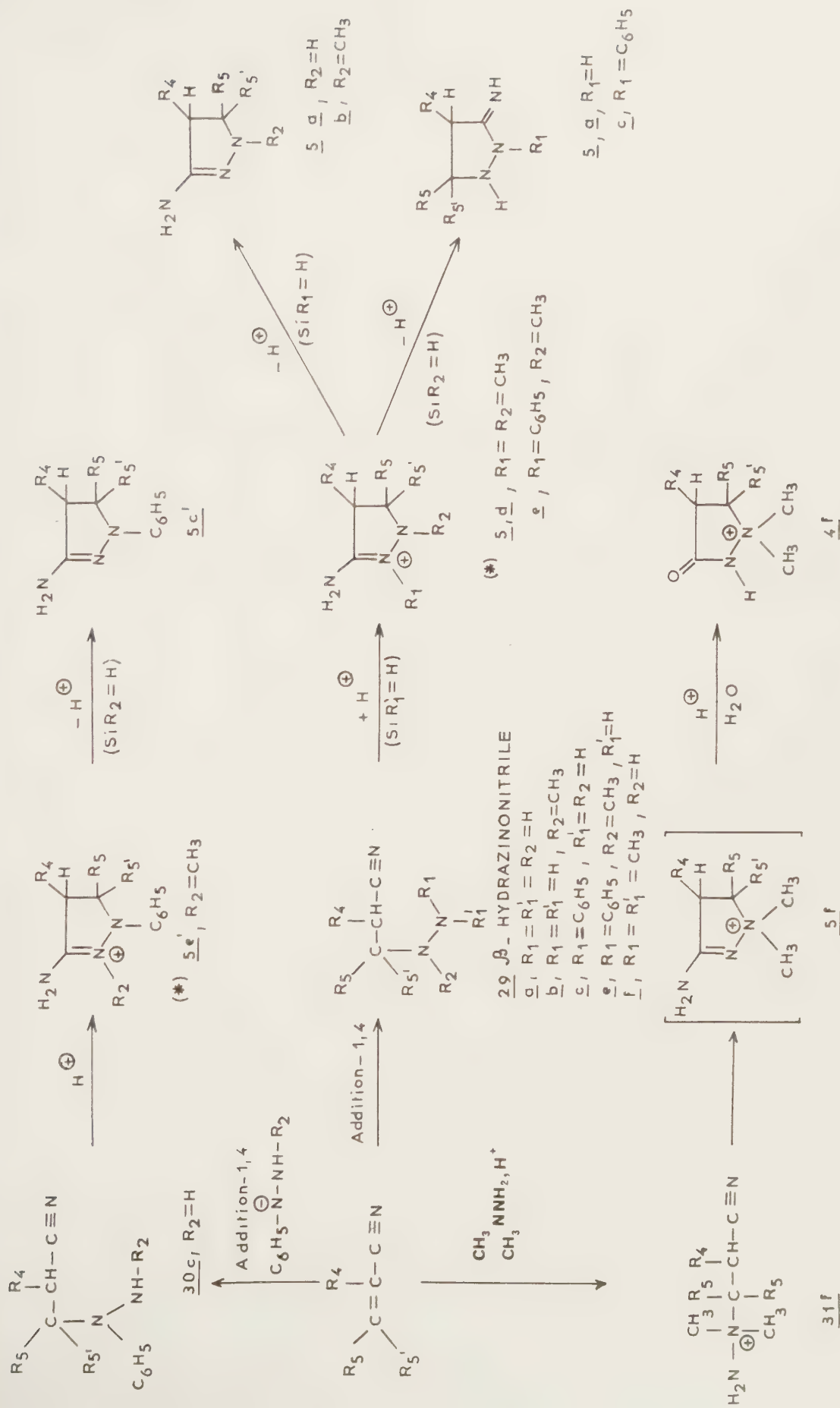
La contribution essentielle est due à DORN (69-74), mais il faut aussi mentionner le travail classique de DUFFIN et KENDALL (47), et les publications de SCHMIDT et DRUEY (75), d'ALBERTI et TIRONI (76, 77) et de KOST et ses collaborateurs (76-81).

Nos propres travaux portent essentiellement sur l'étude de la tautomérie (33,37), problème que nous n'examinerons pas dans la présente mise au point ; cependant, en vue de synthétiser des structures tautomères bloquées, nous avons été conduits à examiner la réaction des hydrazines disubstituées-1,2 et -1,1 sur les nitriles α -éthyléniques, ce qui n'avait jamais été fait (33, 37).

Parmi les produits non cyclisés, on isole souvent des β -hydrazino-nitriles 29 ou 30, que l'on cyclise ensuite en milieu acide ou basique.

L'ensemble des résultats (tableau IV), très cohérents, peut s'expliquer avec le mécanisme de la figure 3, en admettant dans tous les cas une addition-1,4 ; seul l'azote qui réagit varie : en particulier la modification de la réactivité de la phénylhydrazine en milieu neutre (ou acide) et en milieu basique apparaît clairement démontrée.

Les résultats obtenus avec la diméthyl-1,1 hydrazine ont fait l'objet d'une publication (37) : indiquons que nous ne sommes pas parvenus à isoler le sel 5f, car il s'hydrolyse dans les conditions de la réaction en pyrazolidone 4f.



(*) ACIDE CONJUGUE d'une IMINO-3 PYRAZOLINE DISUBSTITUEE-1,2 (36)

TABLEAU IV - PRODUITS OBTENUS DANS LA REACTION DES HYDRAZINES SUR LES NITRILES α -ETHYLENIQUES

SERIE	HYDRAZINE	CONDITIONS	P-HYDRAZINONITRILE	REFERENCE	AMINOPYRAZOLINE	REFERENCE
<u>a</u>	$\text{NH}_2\text{-NH}_2$	Neutre	Isolé <u>29a</u>	81, 33, 73	Amino-3(5)pyrazoline	71, 81, 74, 33, 73
<u>b</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH}_2$	Neutre	Isolé <u>29b</u> (méthyl-1')	72, 33	Méthyl-1 amino-3	72, 33
<u>c</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH}_2$	Neutre ou acide	Isolé (phényl-2') <u>29c</u>	75, 33	Phényl-1 imino-5	75, 33
		Basique	Isolé (phényl-1') <u>30c</u>	68	Phényl-1 amino-3	68, 47, 79, 33
<u>d</u>	$\text{CH}_3\text{NH-NH-CH}_3$	Basique	Non isolé	37	Diméthyl-1,2 imino-3 : Base conjuguée de <u>5d</u>	37, 33
<u>e</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH-CH}_3$	Neutre	Isolé (méthyl-1' phényl-2') <u>29e</u>	37	Phényl-1 méthyl-2 imino-5 : Base conjuguée de <u>5e</u>	37
		Basique	Non isolé	37	Phényl-1 méthyl-2 imino-3 : Base conjuguée de <u>5e'</u>	37
<u>f</u>	$\text{CH}_3\text{N}(\text{CH}_3)\text{-NH}_2$	Neutre	Isolé (diméthyl-2', 2') <u>29f</u>	37	Ne se cyclise pas	37
		Un équivalent d'acide	Isolé <u>31f</u>	37	Se cyclise en pyrazolidone-34f'	37

Comparaison de la réactivité des cétones, acides (ester) et nitriles α' -éthyléniques vis-à-vis des hydrazines :

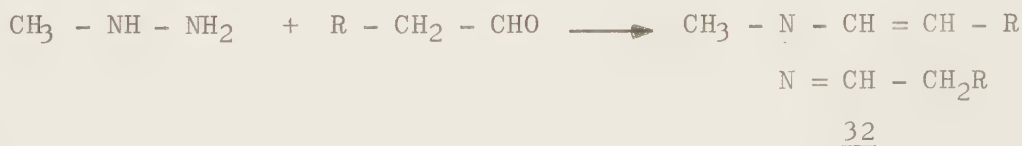
Sur l'ensemble des dérivés difonctionnels-1,3, les seuls dont le mécanisme de la réaction avec les hydrazines est relativement bien connu, sont les dérivés α' -éthyléniques des séries III, IV et V. C'est pourquoi, après les avoir examinés séparément, il nous a semblé utile de comparer entre eux les résultats du tableau II.

Nucléophilicité relative des deux atomes d'azote des hydrazines dissymétriques :

Méthylhydrazine (série b) :

Des simples considérations sur l'effet inductif du méthyle, on peut déduire que l'azote le plus nucléophile est celui en α' de ce groupement : dans le tableau II, nous avons en général proposé des additions par le $\ddot{N} - CH_3$, sauf dans le cas des composés carbonylés (série III).

Pour ces derniers, en tenant compte du fait que dans l'action de la méthylhydrazine sur les composés carbonylés saturés, on obtient les méthylhydrazones exclusivement (6, 30), nous avons proposé une addition-1,2 par le $\ddot{N}H_2$. Cependant, il faut ajouter que la méthylhydrazine est capable de donner des additions par le $\ddot{N} - CH_3$ sur un carbonyle saturé (addition-1,2). Ainsi, se forme le produit de double condensation 32, proposé comme intermédiaire (82) dans la synthèse de méthyl-1 pyrazolines-2 et N-méthylpyrazoles par action de la méthylhydrazine sur les aldéhydes (82, 83, 84, 85).



Dans le cas des esters et des acides saturés, HINMAN et FULTON (86) ont montré que la méthylhydrazine réagit par les deux azotes, pour donner les hydrazides 33 et 34 : le premier prédomine quand on part d'un ester et le second, beaucoup plus nettement, quand on part d'un acide.



R' = H ou alcoyle

33

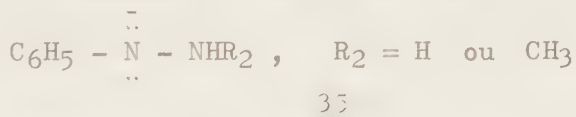
34

Il faut donc envisager que l'obtention de benzyl-1 pyrazolidones-5 4b (tableau I) peut provenir non seulement d'une addition-1,4 par le $\ddot{N}-CH_3$, mais aussi d'une addition-1,2 par le $\ddot{NH}_2$: cette dernière possibilité est surtout à envisager quand on utilise un ester.

Phénylhydrazine (série c) et phényl-1 méthyl-2 hydrazine (série e).

Dans le cas des arylhydrazines, l'azote le plus nucléophile est celui en β du phényle(*) : sans exception, en milieu neutre ou acide, la réaction qu'elle soit addition-1,2 ou -1,4, commence par le $\ddot{NH}_2$ (série c) ou le $\ddot{N}-CH_3$ (série e).

En milieu alcalin, les arylhydrazines réagissent par l'azote en α du phényle : on explique ce résultat en admettant que l'arrachement d'un proton conduit à l'anion 35 stabilisé par résonance, et que c'est ce dernier qui est le réactif nucléophile en milieu alcalin (20, 30, 33)(**).



Diméthyl-1,1 hydrazine (série f) :

Sauf dans le cas de la condensation avec les nitriles α -éthyléniques en présence d'un équivalent d'acide donnant 5f (37), la seule réactivité mise en évidence est celle du NH_2 : il en est de même dans la formation d'hydra-

(*) Ceci est vrai à fortiori pour les nitroarylhydrazines.

(**) Une étude sur l'addition du type MICHAEL des hydrazines (87) montre que la méthylhydrazine réagit par le $\ddot{NH}-CH_3$, la phénylhydrazine en milieu neutre par le $\ddot{NH}_2$ et en milieu alcalin par le $\ddot{N}-C_6H_5$ (voir aussi (88)).

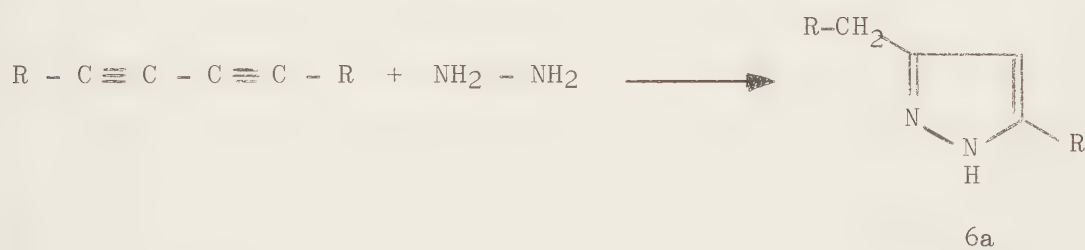
zones (89) et d'hydrazides (86) à partir de composés saturés.

Importance relative des additions-1,2 et -1,4 :

Pour les composés carbonylés α -éthyléniques, l'addition-1,2 prédomine largement : pour les nitriles α -éthyléniques au contraire, l'addition est exclusivement -1,4 ; les acides et les esters α -éthyléniques 4 montrent les deux types de comportement. Face aux hydrazines comme réactifs nucléophiles, les trois fonctions (addition-1,2) se classent donc dans l'ordre de réactivité décroissante : $>C=O > -C(=O)OR > -C \equiv N$.

VI - DIYNES -1,3 :

Très récemment, trois groupes d'auteurs ont étudié l'action de l'hydrazine sur les diynes -1,3 (Equation 6) (90-93) : on obtient ainsi des pyrazoles de formule générale 6a.



Equation 6

Ces diynes -1,3 présentent une particularité très intéressante : étant donné leur symétrie, l'addition-1,2 et l'addition-1,4 conduisent au même pyrazole : le fait d'obtenir deux pyrazoles isomères avec la méthylhydrazine (série b) et la phénylhydrazine (série c)^(*) ne peut s'expliquer qu'en admettant que les deux azotes de ces hydrazines sont réactifs vis-à-vis d'une triple liaison.

(*) Nous remercions vivement M. le Professeur PAUDLER de nous avoir communiqué ces derniers résultats avant leur publication (94).

VII - COMPOSES CARBONYLES α -ACÉTYLÉNIQUES

L'obtention de pyrazoles à partir de composés carbonyles α -acétyléniques a reçu relativement peu d'attention : la raison est qu'il est beaucoup plus facile de préparer le composé β -dicarbonylé (série 10) source du même pyrazole. Cependant, la proportion d'isomères obtenue par les deux voies étant différente, il est intéressant dans certains cas d'utiliser les composés carbonyles α -acétyléniques (32, 95, 96).

Les résultats de la littérature figurent dans le tableau V et les mécanismes proposés dans la figure 4 (Un mécanisme plus détaillé a été donné précédemment (32)).

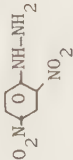
En ce qui concerne la méthylhydrazine (série b), et la phénylhydrazine (série c) et compte tenu de ce que nous avons dit dans le paragraphe précédent (série VI), il n'est pas possible de déterminer par quel processus se sont formés les pyrazoles 7b, 7b' et 7c ; nous avons exclu une addition-1,2 de la phénylhydrazine par l'azote en α du phényle, ce qui conduit à admettre pour la formation de 7c' une addition sur la triple liaison par le NH_2 .

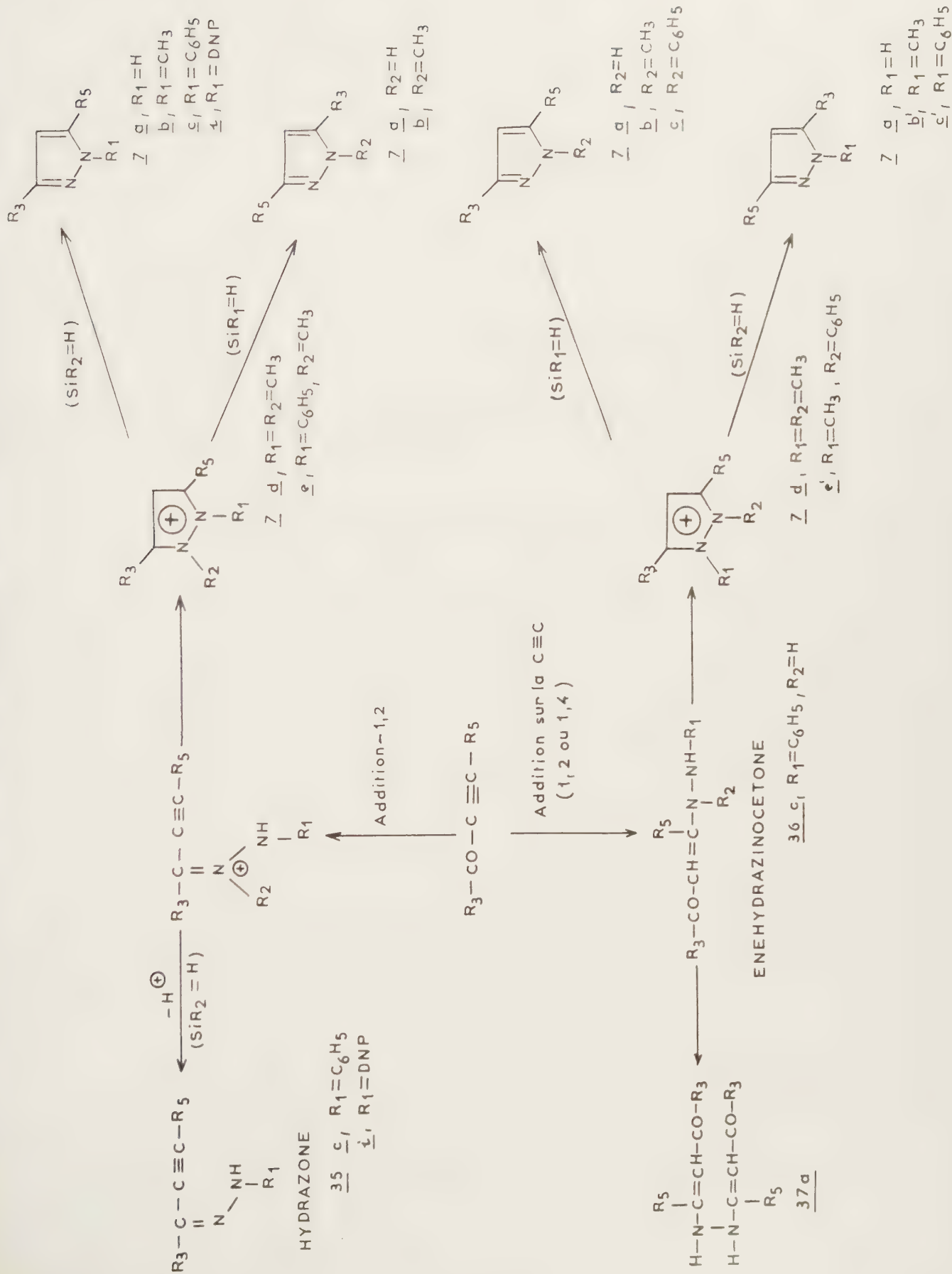
Pour la phényl-1 méthyl-2 hydrazine (série e), les résultats obtenus (32) s'expliquent en admettant qu'elle réagit toujours par le N-CH_3 , soit sur le carbonyle, soit sur la triple liaison.

Enfin, la dinitro-2,4 phénylhydrazine (série i) donne uniquement des additions-1,2 par le $\ddot{\text{N}}\text{H}_2^{(*)}$ conduisant à des DNP 35i, que l'on peut en général cycliser en (dinitro-2'4' phényl)-1 pyrazole 7i de structure connue (32, 96).

(*) Le résultat de CURTIS, HASSALL et WEATHERSTON (97) ne doit pas être interprété comme une addition-1,4 par le NH_2 sur la double liaison d'une cétone α -éthylénique (19), puisque les auteurs ont fait réagir la dinitro-2,4 phénylhydrazine sur la β -chlorocétone correspondante.

TABLEAU V - PRODUITS OBTENUS DANS L'ACTION DES HYDRAZINES SUR LES COMPOSES CARBONYLES α -ACÉTYLENIQUES

SERIE	HYDRAZINE	PRODUITS OBTENUS	TYPE D'ADDITION	REFERENCE
<u>a</u>	$\text{NH}_2\text{-NH}_2$	$\begin{array}{c} \text{HN-CH=CH-CO-R}_3 \\ \downarrow \\ \text{HN-CH=CH-CO-R}_3 \end{array}$	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$	98
		Pyrazole NH <u>7a</u>		
<u>b</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH}_2$	Mélange de méthyl-1 pyrazole <u>7b</u> et <u>7b'</u>		32
<u>c</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH}_2$	Enehydrazinocétone <u>36c</u>	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$	99
		Phénylhydrazone <u>35c</u>	Add-1,2 sur la C=O par le NH_2	32
		Mélange de phényl-1 pyrazoles <u>7c</u> et <u>7c'</u>		32, 98
<u>d</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$	Diméthyl-1,2 pyrazolium <u>7d</u>		32
<u>e</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH-CH}_3$	Mélange de phényl-1 méthyl-2 pyrazolium <u>7e</u> et <u>7e'</u>		32
<u>i</u>		DNP <u>35i</u>	Add-1,2 sur la C=O par le NH_2	32, 96
		(Dinitro-2,4' phényl)-1 R_3 -3 R_5 -5 <u>7i</u>		32, 96



Cependant METLER, UCHIDA et MILLER (98) pour expliquer l'obtention d'un (dinitro-2',4' phényl)-1 pyrazole 7i' ($R_3 = C_6H_5$, $R_5 = -C \equiv C - C_6H_5$), différent de celui provenant de la cyclisation de la dinitro-2,4 phénylhydrazone 35i ($R_3 = -C \equiv C - C_6H_5$, $R_5 = C_6H_5$), admettent une addition sur la triple liaison par le $\ddot{N}H_2$.

Il faut signaler pour finir qu'il existe toujours la possibilité d'hydrolyser l'hydrazone 35 et l'ènehydrazinocétone 36 en -dicétone, et que ce soit cette dernière qui réagisse avec l'hydrazine présente dans le milieu (32, 99) : l'intervention totale ou partielle de ce processus rend non-interprétable la proportion d'isomères obtenus et peut même conduire à une structure erronée pour le pyrazole de cyclisation 7.

VIII - ACIDES ET ESTERS -ACÉTYLÉNIQUES.

Ici encore le fait que les -cétoesters soient bien plus accessibles a conduit à une faible utilisation des acides et esters -acétyléniques comme source de pyrazolones (1, 2) ; une exception importante est la synthèse, à partir du propiolate d'éthyle, de la pyrazolone et ses dérivés N-substitués (100), plus faciles à synthétiser ainsi, l'acide propiolique étant un produit commercial, que par la voie classique (2) utilisant le sel de sodium du formyl-acétate d'éthyle.

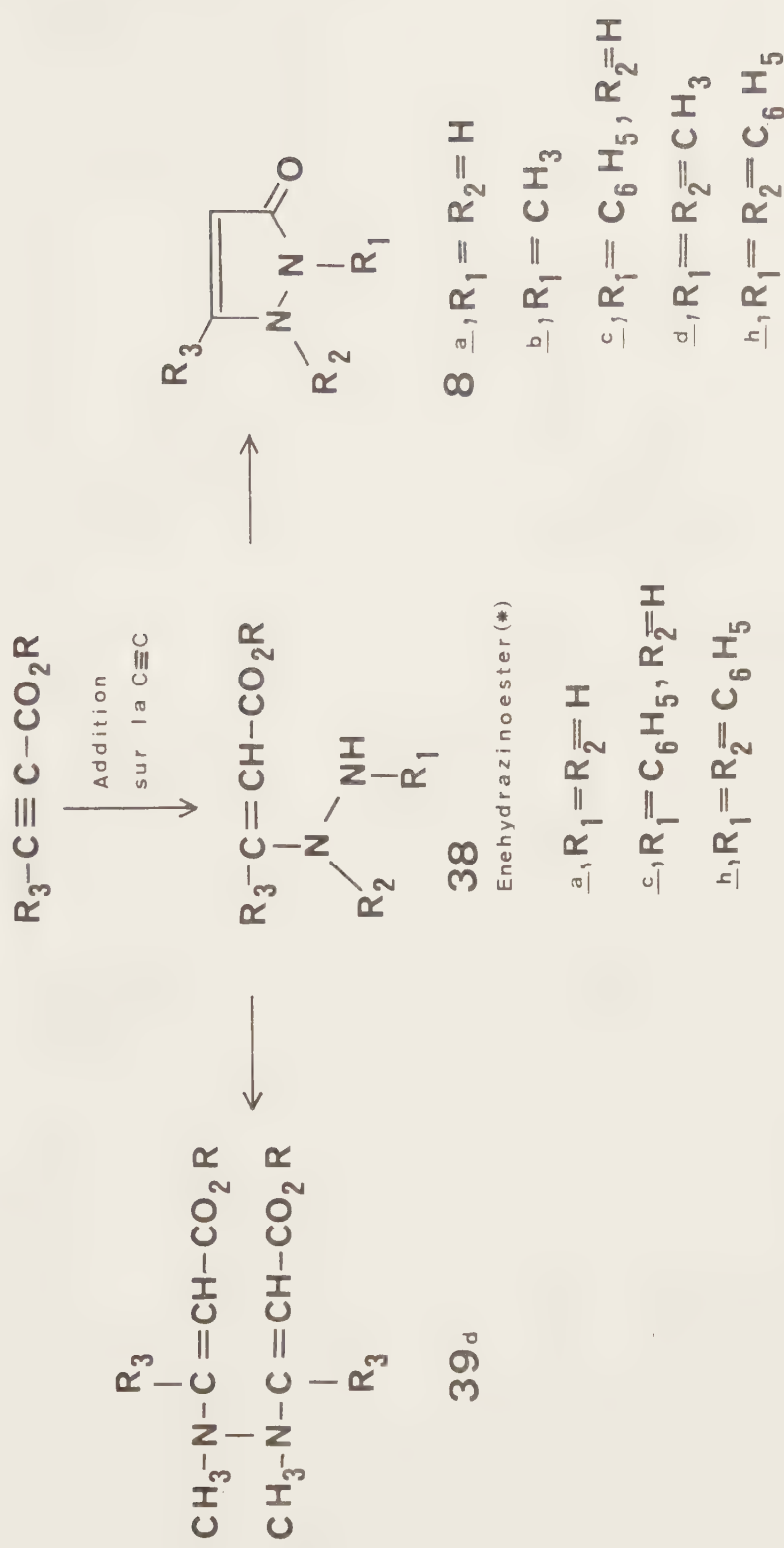
Les résultats de la littérature sont réunis dans le tableau VI . En ce qui concerne les esters, les résultats s'interprètent avec une addition exclusive sur la triple liaison : Mécanismes de la figure 5. La formation de l'ènehydrazinoester 38 peut avoir lieu par addition-1,2 (102) ou par addition-1,4 (101) : figure 6.

Il faut remarquer que l'obtention de la méthyl-1 pyrazolone-5 8b à partir du propiolate d'éthyle (100), implique une addition sur la triple liaison exclusivement par le $\ddot{N}H_2$. Etant le seul exemple connu d'action de la méthylhydrazine sur un ester -acétylénique, cette conclusion ne saurait être généralisée.

TITRE VI - PRODUITS OBTENUS PAR ACTION DES HYDRAZINES SUR LES ESTERS α -ACÉTYLÉNIQUES

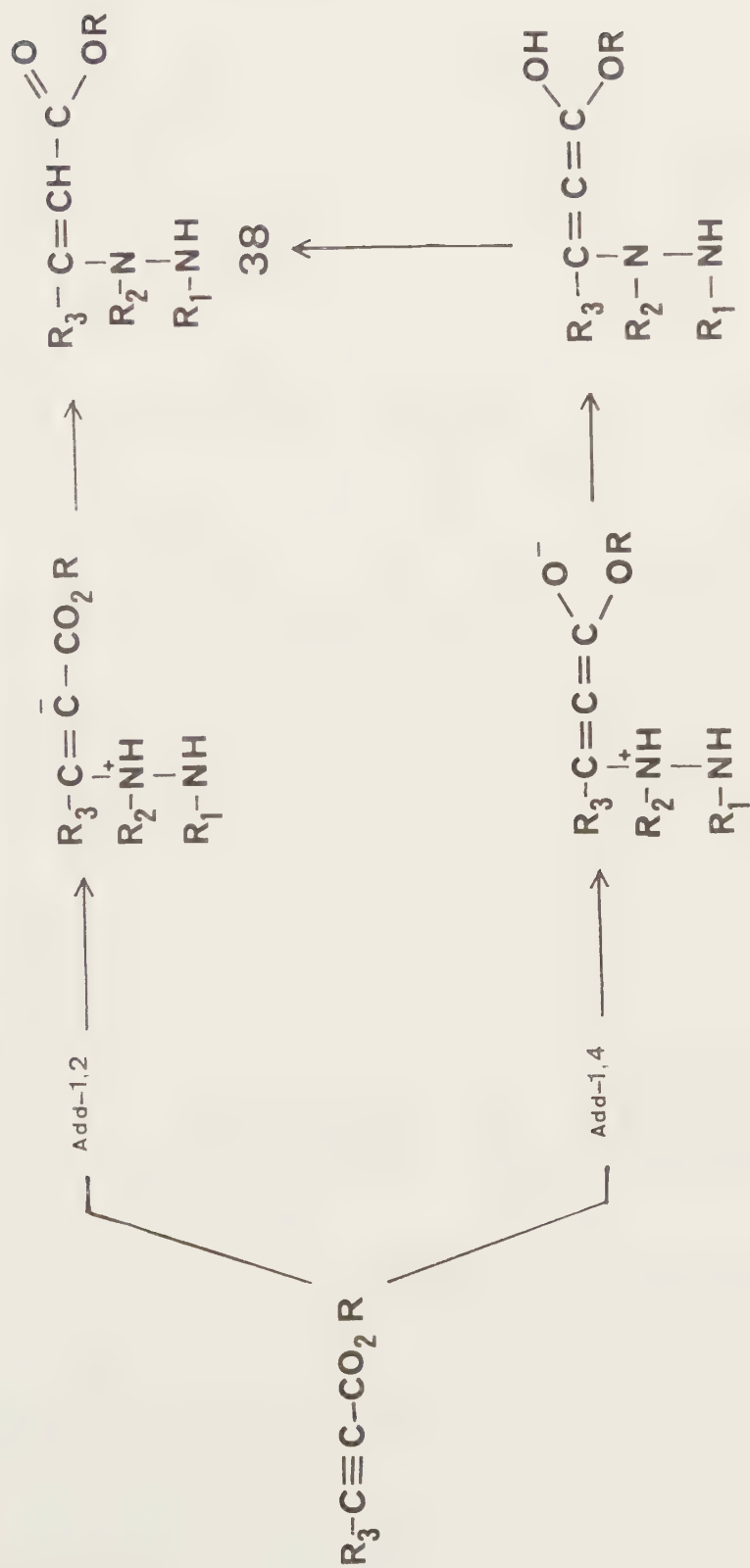
SERIE	HYDRAZINE	ACIDE OU ESTER	PRODUITS OBTENUS	TYPE D'ADDITION	REFERENCE
<u>a</u>	$\text{NH}_2\text{-NH}_2$	Ester	Enehydrazinoester <u>38a</u>	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$	101
			Pyrazolone-3 (5) <u>8a</u>		1,2
<u>b</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH}_2$	Acide	Pyrazolone-3 (5) <u>8a</u>		102
		Ester	Méthyl-1 pyrazolone-5 <u>8b</u>		100
<u>c</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH}_2$	Ester	Enehydrazinoester <u>38c</u>	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$ par NH_2	101
			Phényl-1 pyrazolone-5 <u>8c</u>		1,2
			Phényl-1 pyrazolone-3 <u>8c'</u>		102
<u>d</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$	Ester	$\text{CH}_3\text{-N-CH=CH-CO}_2\text{Et}$ <u>39d</u> $\text{CH}_3\text{-N-CH=CH-CO}_2\text{Et}$	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$	100
			Diméthyl-1,2 pyrazolone-3 (5) <u>8d</u>		100
<u>e</u>	$\text{CH}_3\text{-NH-NH-CH}_3$	Acide (*)	Hydrazide <u>40f</u>	Add sur l'ester	65
		Ester	Enehydrazinoester <u>38h</u>	Add sur la $\text{C}\equiv\text{C}$	103
<u>h</u>	$\text{C}_6\text{H}_5\text{-NH-NH-C}_6\text{H}_5$	Ester	D,phényl-1,2 pyrazolone-3 (5) <u>8h</u>		103

(*) En présence de DCC.

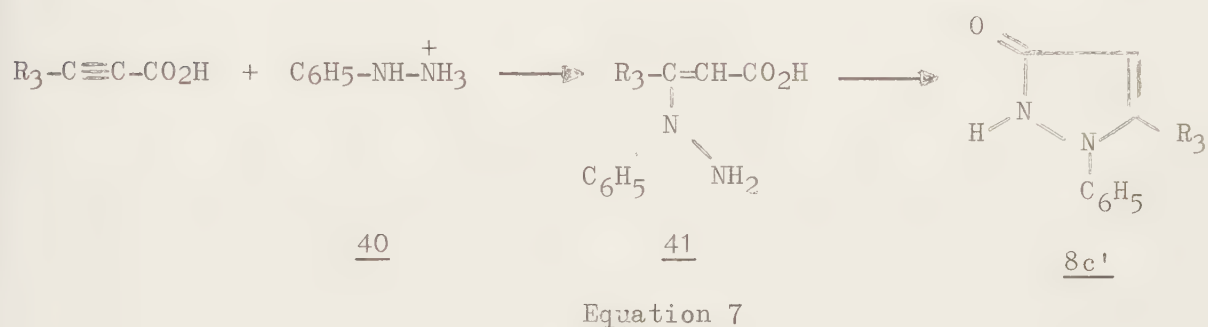


(*) Quand $R_2 = H$ il existe un équilibre tautomère avec la forme hydrazone du β -cétoster (97)

FIGURE 6: ADDITION SUR LA TRIPLE LIAISON D'UN ESTER α -ACÉTYLENIQUE



Le comportement des acides diffère de celui des esters, puisqu'avec la phénylhydrazine, on obtient l'orientation inverse : formation de phényl-1 pyrazolone-3 8c' (102). Ce résultat a été expliqué par BADDAR, EL NEWAIHY et SALEM (102) de la façon suivante : l'acide protone la phénylhydrazine sur son azote le plus basique pour donner le cation 40 qui s'additionne alors sur la triple liaison par le seul azote possédant un doublet libre (Equation 7).



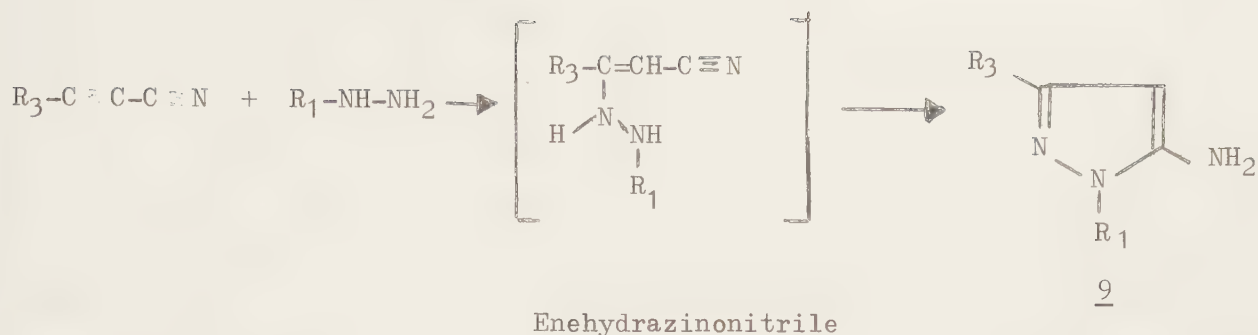
Etant donné que rien de comparable n'a été signalé par ailleurs (en particulier dans le cas des acides α -éthyléniques, série IV), ce mécanisme demande à être confirmé.

Il est intéressant de rappeler une remarque de ces auteurs (102) : la cyclisation de l'intermédiaire 41 ne se produit pas si les fonctions hydrazine et acide sont trans.

Signalons enfin que certains résultats du tableau VII, ceux des références (101) et (103) (donc les seuls ènehydrazinoesters 38 isolés) correspondent à l'acétylènedicarboxylate de méthyle ($\text{R}_3 = \text{CO}_2 - \text{CH}_3$).

IX - NITRILES α -ACÉTYLENIQUES

Les seuls exemples connus de cette série ont été décrits en 1906 par MOUREU et LAZENNEC (104) (Equation 8).



a, $R_1 = H$

c, $R_1 = C_6H_5$

Equation 8

Les auteurs pensent que la réaction commence par une addition sur la triple liaison (par le $\ddot{N}H_2$ dans le cas de la phénylhydrazine), ce qui est tout à fait vraisemblable, étant donné ce que nous avons dit sur les nitriles α -éthyléniques (série V : uniquement addition-1,4) et ce que l'on sait sur l'addition de type Michael des amines sur les cyanoacétylènes (105).

L'absence de travaux sur l'utilisation des nitriles α -acétyléniques dans la synthèse d'aminopyrazoles^(*) est d'autant plus surprenante qu'il existe plusieurs publications sur leur réaction avec l'hydroxylamine en vue d'obtenir des aminoisoxazoles (108, 109, 110).

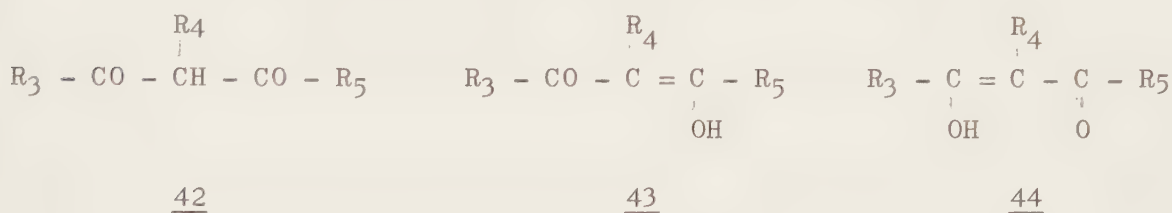
X - COMPOSES β -DICARBONYLES

L'obtention de pyrazoles par action des hydrazines sur les composés β -dicarbonylés est une réaction classique et très couramment utilisée. Malgré cela, le mécanisme de cette réaction n'est pas connu et aucun travail quantitatif ne lui a été consacré. Dans les trois monographies consacrées au pyrazole (1, 3, 4) et dans celle sur les hydrazines (5, p. 587), on trouve réuni un nombre considérable de résultats expérimentaux, mais aucune indication précise

(*) On a utilisé par contre les nitriles α -alléniques (106) ou leurs précurseurs (107).

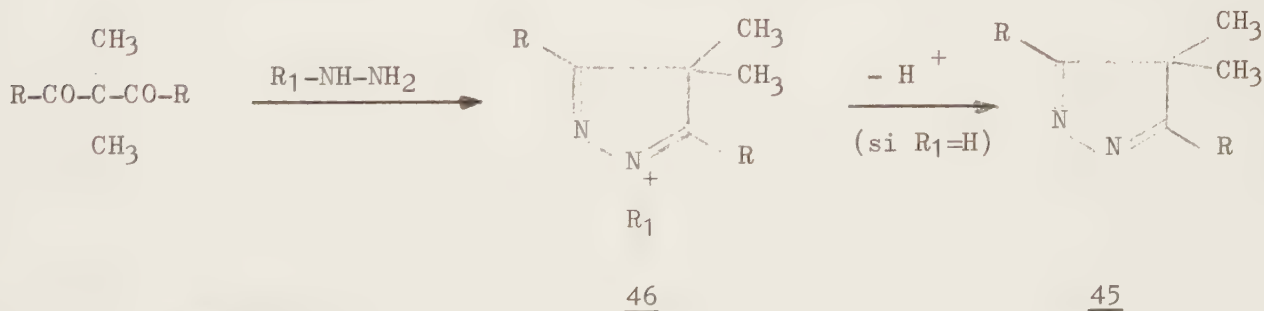
sur le mécanisme.

Ce qui rend le problème complexe est l'existence de l'équilibre céto-énolique ; plusieurs espèces sont capables de réagir : la dicétone 42 et les deux énols 43, 44 ; ce fait, combiné à l'existence de deux centre nucléophiles pour les hydrazines, offre 12 possibilités de mécanisme pour ne conduire finalement qu'à deux isomères (et même un seul dans le cas de l'hydrazine).



L'examen de certains résultats de la littérature va nous permettre de réduire le nombre de processus possibles conduisant d'un composé α -dicarboxylé à un pyrazole (ou à un pyrazolium 10d, 10e, quand on utilise des hydrazines disubstituées-1,2 (29)).

a) Les α -dicétones disubstituées sur l'atome de carbone central réagissent avec les hydrazines pour donner des isopyrazoles 45^(*) (1, 2, 4) et des isopyrazoliums 46 (26) (Equation 9).

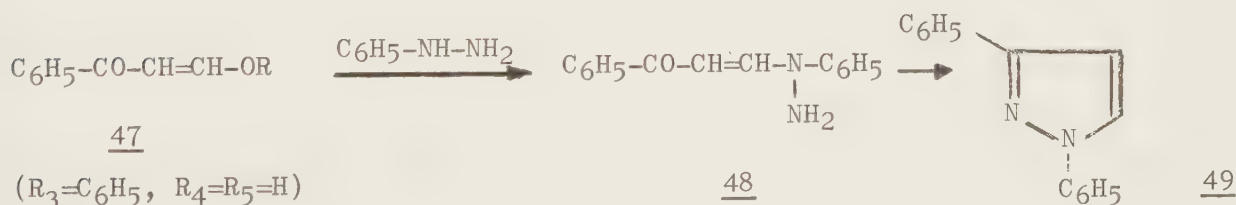


Equation 9

(*) Les α -cétoaldéhydes ou les α -dialdéhydes ($\text{R} = \text{H}$) conduisent à des trimères (111) de structure hydrazino-5 pyrazoline-2.

Ceci montre que la forme β -dicétonique 42 d'un composé β -dicarbo-nylé peut réagir avec une hydrazine.

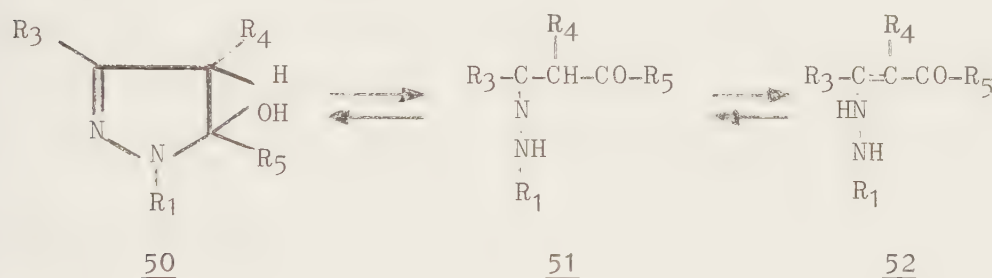
- b) En ce qui concerne l'addition-1,2 sur le carbonyle, ceux de la forme dicétonique 42 seront plus réactifs que ceux, conjugués à une double liaison (112) des énoles 43 et 44, la chélation diminuant d'ailleurs encore le caractère double liaison du carbonyle.
- c) Les hydrazines monosubstituées $R_1-NH-NH_2$, quel que soit le radical R_1 fixé sur l'azote, réagissent préférentiellement par le NH_2 dans leurs réactions d'addition-1,2 sur les carbonyles de la forme 42 (voir plus haut séries III, et VII).
- d) Les éthers d'énol 47 donnent des pyrazoles par réaction avec les hydrazines. Si la proportion d'isomères diffère de celle obtenue à partir du composé β -dicarboxylés correspondant, on peut en déduire que la réaction s'est produite avant l'hydrolyse (voir par exemple (113)). On est conduit alors à admettre des additions-1,2 et 1,4 selon les résultats obtenus (1, 2, 4).
- e) Dans leurs additions-1,4, les hydrazines monosubstituées peuvent réagir par leurs deux atomes d'azote : la méthylhydrazine de préférence par le $\ddot{N}-CH_3$ et la phénylhydrazine par le $\ddot{N}H_2$ (voir séries III, IV, V et VI). Particulièrement intéressant est un résultat d'AUWERS et MAUSS (Equation 10) (114) qui correspond à une réaction de la phénylhydrazine par l'azote en α du phényle :



Equation 10

L'obtention du diphenyl-1,3 pyrazole 49 ne constitue pas une preuve rigoureuse de la structure de l'ènehydrazinocétone 48, mais elle a pu être démontrée par CASTELLS et SOLER(*).

- f) La dernière étape de la réaction est la déshydratation d'une hydroxy-5 pyrazoline-2 50 : celle-ci a été isolée dans certains cas (116, 117)(**), mais c'est dans un travail de CASTELLS et ROSER (118) que se trouve l'étude approfondie de l'isomérisie "cycle-chaîne" entre l'hydroxypyrazoline 50 et l'hydrazone 51, ainsi que de l'aromatisation de la première en pyrazole.
- g) L'étude de la tautomérisie hydrazone 51 ènehydrazinocétone 52 a été faite (119-122), en particulier sur la cyclohexanedione-1,3 et ses dérivés : la forme 52 semble prédominer.



En tenant compte de ces résultats, nous proposons le schéma de la figure 7 pour la réaction des hydrazines monosubstituées sur les composés β -dicarbonylés. Ce schéma a été volontairement simplifié et ne représente que la moitié des possibilités : il faut ajouter l'addition-1,2 sur l'autre carbonyle (COR_5) de la forme dicétonique 42, ainsi que l'autre émol 43.

Dans le cas des β -dicétones (R_3 et $\text{R}_5 \neq \text{H}$), l'addition-1,2 par le NH_2 est le processus prédominant. L'ensemble des résultats de la littérature

(*) Nous remercions ces auteurs de nous avoir communiqué ces résultats avant publication (115).

(**) Elle est stable quand la position 4 de la pyrazoline est disubstituée (11).

y compris les nôtres, conduit à classer la réactivité des carbonyles dans l'ordre :



Entre les deux carbonyles, du type CO-alcoyle, c'est le moins encombré qui réagit préférentiellement (14, 24) (voir pour la réactivité comparée des carbonyles endo et exocycliques (19)).

Pour illustrer ce qui précède, nous avons réuni dans le tableau VII les résultats dans le cas de la benzoylacétone^(*) et de l'acétylpyruvate d'éthyle.

Dans le cas des β -cétoaldéhydes (hydroxyméthylénecétones, 43, $\text{R}_5 = \text{H}$) les résultats obtenus sont plus complexes (3, 4) ; les deux processus de la figure 7 semblent intervenir. Avec les nitrophénylhydrazines, le produit obtenu est généralement celui qui correspond à l'addition-1,2 par le NH_2 sur le carbonyle le plus réactif de la forme non énoisée, le CHO (12, 15, 16, 114).

Problème de l'hydrazone :

On isole souvent l'hydrazone 51 (quelle que soit la forme tautomère) que l'on peut ensuite cycliser en pyrazole correspondant, même quand R_1 est un groupe fortement attracteur tel que COCH_3 , CONH_2 , $\text{SO}_2\text{C}_6\text{H}_4\text{CH}_3$, dinitro-2,4 ^(**) ou trinitro-2,4,6 phényle.

Exceptionnellement on obtient, tout au moins partiellement, le pyrazole isomère (8, 17) ; ceci implique une hydrolyse en composé β -dicarbonylé, suivie d'une nouvelle condensation avec l'hydrazine présente dans le milieu.

(*) Dans le cas de la phényl-1 méthyl-2 hydrazine (29), on obtient uniquement du diphenyl-1,5 diméthyl-2,3 pyrazolium 10e : réaction par le NH-CH_3 sur le carbonyle acétyle.

(**) Fait exception la DNP de la t-butyl-3 pentadione-2,4 ($\text{R}_3 = \text{R}_5 = \text{CH}_3$, $\text{R} = \text{t-C}_4\text{H}_9$) qui se cyclise difficilement (24).

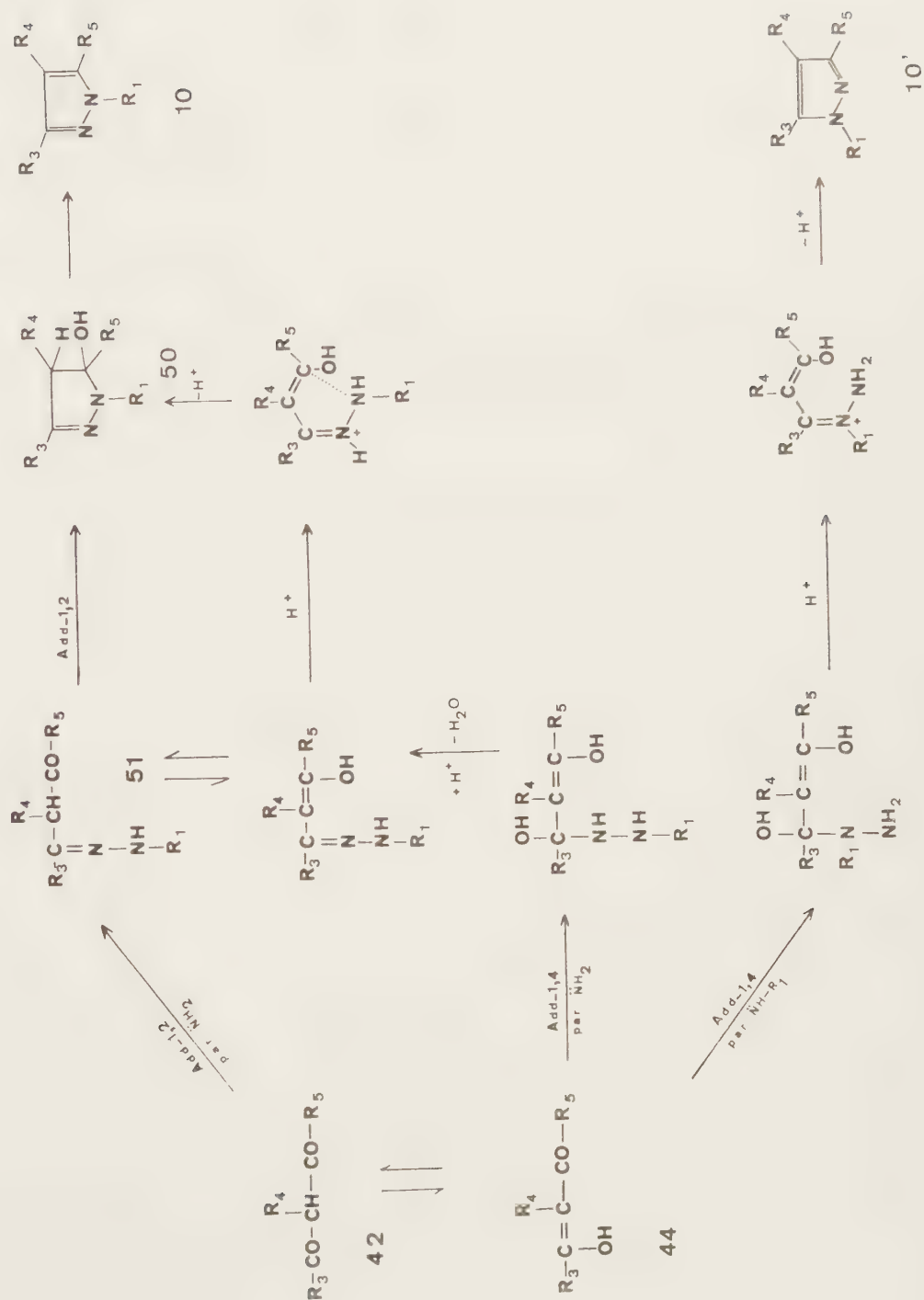
TABLEAU VII - REACTION DES HYDRAZINES AVEC LA BENZOYL-ACETONE ET L'ACETYL-PYRURATE D'ETHYLE

R_1 NH $_2$, R $_1$ -	BENZOYLACETONE, R $_3$ =CH $_3$, R $_4$ =H, R $_5$ =C $_6$ H $_5$. % d'addition-1,2 sur le CO-CH $_3$:	ACETYL-PYRURATE D'ETHYLE : R $_3$ =CO $_2$ Et, R $_4$ =H, R $_5$ =CH $_3$ % d'addition-1,2 sur le CO-CO $_2$ Et :
CH $_3$	55 % (*)	75 % (8)
C $_6$ H $_5$	100 % (123, 32)	75 % (124)
O-NO $_2$ -C $_6$ H $_4$	100 % (125) (**)	—
m-NO $_2$ -C $_6$ H $_4$	100 % (125)	—
p-NO $_2$ -C $_6$ H $_4$	100 % (125)	—
C $_6$ H $_3$ (NO $_2$) $_2$ -2,4	85 % (12)	100 % (10)

(*) En effectuant la réaction dans l'alcool à reflux avec quelques gouttes d'acide chlorhydrique ; si l'on travaille dans l'éther à température ambiante, conditions d'AUWERS et STUHLMANN (126), on obtient 75 % d'addition sur l'acétyle (32), contrairement aux indications de ces auteurs.

(**) L'étude RMN du produit brut de la réaction met en évidence que l'addition sur l'acétyle ne représente que 80 % de la réaction (127).

FIGURE 7: SCHEMA DE LA REACTION DES HYDRAZINES
AVEC LES COMPOSES β -DICARBONYLES



Il est possible aussi d'obtenir des produits de double condensation, les bis-hydrazones, en particulier avec des nitroarylhydrazines (12 et références citées dans cette publication).

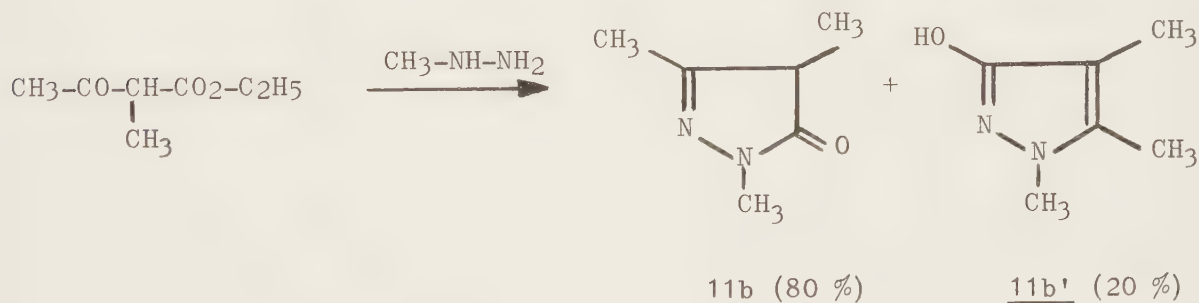
XI - ESTERS β CETONIQUES

Les pyrazolones-5 11 se préparent couramment à partir d'esters cétoniques (1, 2). La figure 8 résume les résultats obtenus.

Orientation de la réaction :

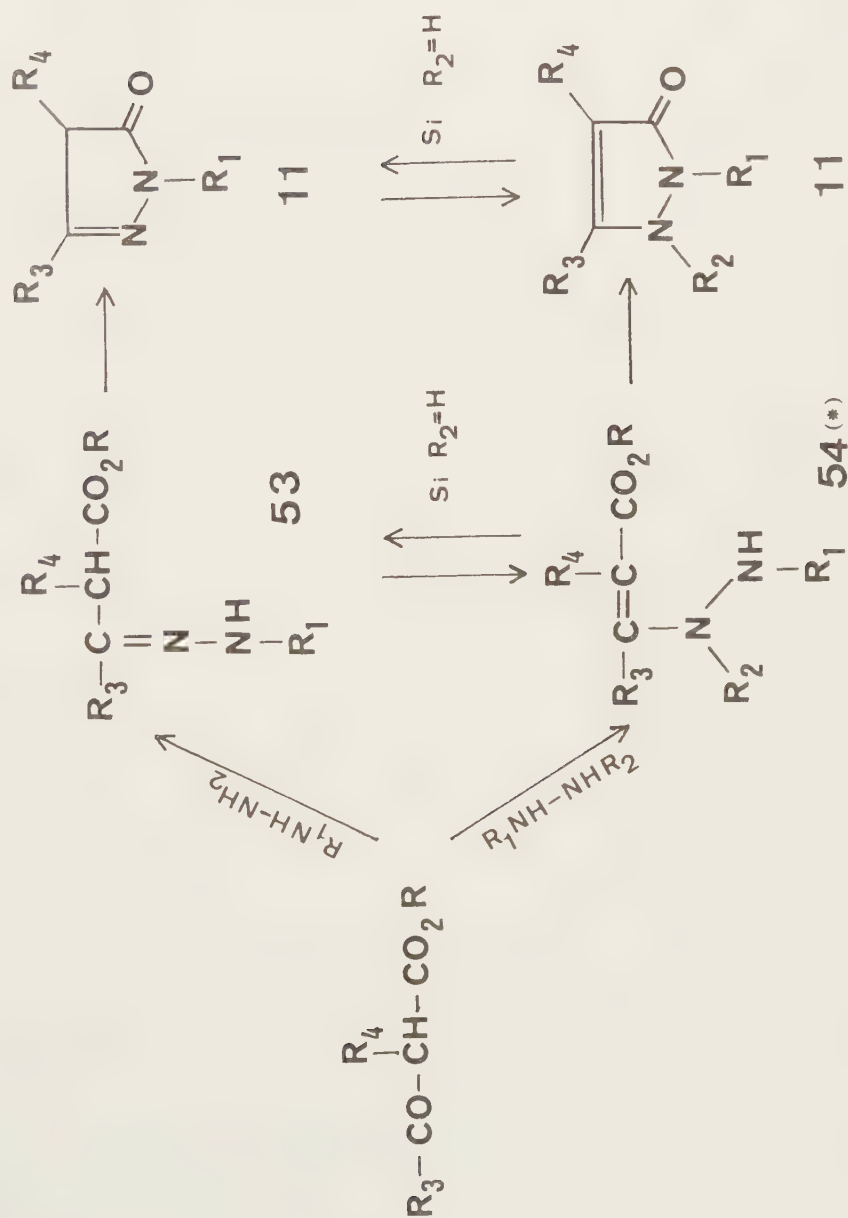
Les hydrazines monosubstituées réagissent par addition sur le carbonyle R_3CO par l'azote du groupement $\ddot{N}H_2$: formation d'hydrazones 53, suivie de cyclisation en pyrazolones-5 11.

La seule exception connue (23) concerne l'action de la méthylhydrazine sur l' α -méthylacétylacétate d'éthyle (Equation 11), où, à côté du produit attendu 11b, il se forme 20 % de pyrazolone-3 11b'.



Equation 11

Il est raisonnable d'attribuer la formation de la pyrazolone-3 à une attaque par le $\ddot{N}\text{-CH}_3$ sur la forme énolique du β -cétoester. L'autre possibilité, cyclisation d'un hydrazide, paraît moins probable : elle aurait conduit à un mélange des deux pyrazolones, puisque la méthylhydrazine réagit avec les esters par les deux azotes (86).

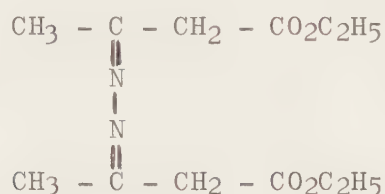


(*) Quand $R_4=H$, $54 \equiv 38$ (Figure 5)

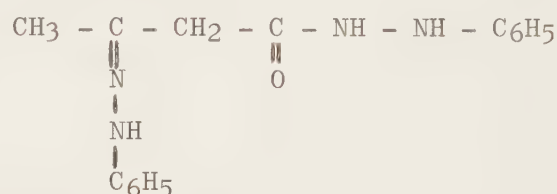
	R_1	R_2	REF.
a	H	H	1, 2
b	CH_3	H	23
c	C_6H_5	H	1, 2
d	CH_3	CH_3	22
e	C_6H_5	CH_3	128
h	C_6H_5	C_6H_5	103
i	DNP	H	28

Problème de l'hydrazone :

Il est d'autant plus facile d'isoler l'hydrazone 53 que R_1 est un groupe attracteur d'électrons^(*). Quand on emploie l'hydrazine, $R_1 = H$, on arrive dans certains cas à isoler l'azine 55 (129) ; la phénylhydrazine réagit avec le dicétène pour donner un produit de double condensation phénylhydrazone-phénylhydrazide 56 (130).



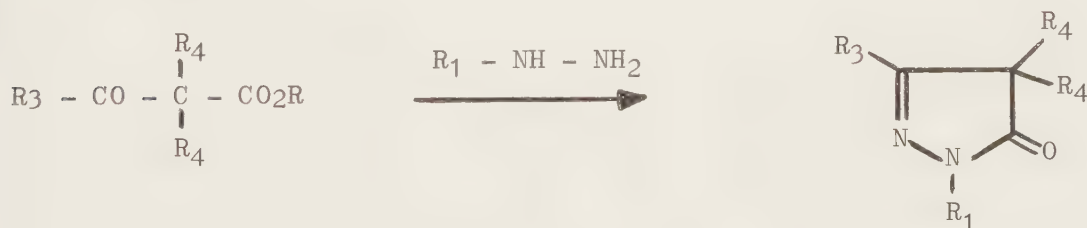
55



56

Le problème de la tautomérie hydrazone 53 $\rightleftharpoons$ ènehydrazino-ester 54 a été étudié (101, 131) et les deux formes mises en évidence.

Enfin, en ce qui concerne la cyclisation de l'hydrazone 53 en pyrazolone 11, elle peut avoir lieu par un mécanisme concerté cyclique sur la tautomère 54, mais il est possible également qu'elle se produise directement comme le montre le résultat de l'équation 12, où la tautomérie est exclue (22).



Equation 12

Avec la dinitro-2,4 phénylhydrazine, on isole des DNP aussi bien

(*) On peut aussi l'isoler en employant la diméthyl-1,1 hydrazine (131) : formation du dérivé 54f.

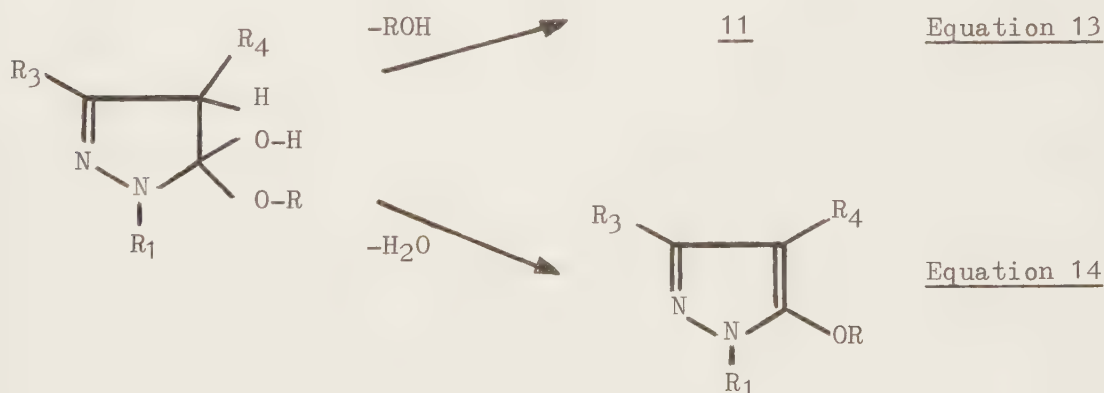
avec les cétones α -éthyléniques (série III), les cétones α -acétyléniques (série VII), les β -dicétones (série X) et enfin, les β -cétoesters (série XI). Leur facilité de cyclisation varie dans l'ordre suivant (selon le groupe attaqué par le doublet de l'azote en α du groupe dinitro-2,4 phényle) :



La cyclisation des (dinitro-2',4' phényl)-1 pyrazolones 53i, n'est pas toujours possible et l'on obtient parfois la DNP du produit carbonylé $R_3-CO-CH_2-R_4$ résultant de la saponification et décarboxylation du β -cétoester (28).

Problème du groupe partant dans la dernière étape de la réaction :

Quel que soit le mécanisme exact de cyclisation, la dernière étape de la réaction est l'élimination d'une molécule d'alcool, pour donner la pyrazolone-5 11 (Equation 13). Mais dans certaines conditions, en particulier en milieu acide fort (3, 22, 132), il se produit une élimination d'eau et l'on isole l'alcoxy-5 pyrazole (Equation 14).



Il s'agit d'un problème très général : savoir quel est le groupe partant dans une réaction d'élimination. Le tableau VIII contient les résultats que nous avons pu réunir en série pyrazolique ; comme il manque des résultats concernant les groupements $-C \begin{smallmatrix} \text{O} \\ \text{SR} \end{smallmatrix}$, $-C \begin{smallmatrix} \text{S} \\ \text{OR} \end{smallmatrix}$, $-C \begin{smallmatrix} \text{NH} \\ \text{NHR} \end{smallmatrix}$, on ne peut faire qu'un classement provisoire des groupes partant selon leur aptitude à être éliminés :

TABEAU VIII -DETERMINATION DU GROUPE PARTANT DANS LA FORMATION DES DERIVES DU PYRAZOLE

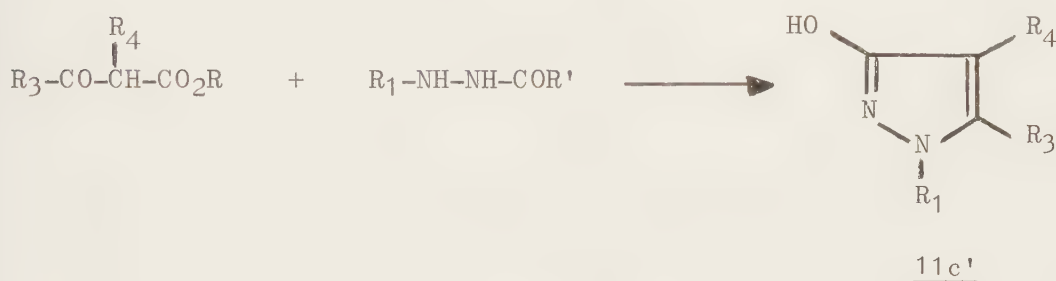
PRODUIT DE DEPART	PRODUIT OBTENU	GROUPE PARTANT	REFERENCE
$R_3-CO-CH(R_4)-C(=O)OR$	Pyrazolone-5	ROH	(Eq. 13)
	Alcoxy-5 pyrazole (moins fréquent)	H ₂ O	(Eq. 14)
$R_3-CO-CH(R_4)-C(=O)NH-R$ R=H R≠H	Pyrazolone-5	RNH ₂	(2, p. 15)
$C_6H_5-CO-CH=CH-C(=O)OR$ R=H R≠H	Amino-5 pyrazole	ROH	(133)
$C_6H_5-C\equiv C-C(=S)NH-R$ R≠H	Amino-5 pyrazole	SH ₂	(2, p. 42)
$CH_3-CO-CH_2-C(=S)S-R$	Mercapto-5 pyrazole	SH ₂	(134)
	Thiopyrazolone-5 (~1 %)	RSH	



Synthèse de pyrazolones-3 :

Nous ne retiendrons que la synthèse de pyrazolones-3 à partir d'esters β -cétoniques (1,2) et l'action de la méthylhydrazine sur le sel de sodium de l' α -formylpropionate d'éthyle (23)(^{*}).

Pour obtenir les aryl-1 pyrazolones-3 à partir de β -cétoesters, il faut remplacer les arylhydrazines par leurs dérivés acylés sur l'atome d'azote en β (Equation 15) (1,2) :



Equation 15

L'explication la plus vraisemblable est que l'arylation rend N- β moins nucléophile que N- α , et que c'est donc ce dernier qui attaque le carbonyle : l'aryl-1 formyl-2 pyrazolone-3 s'hydrolyse dans les conditions de la réaction en pyrazolone-3 11c'.

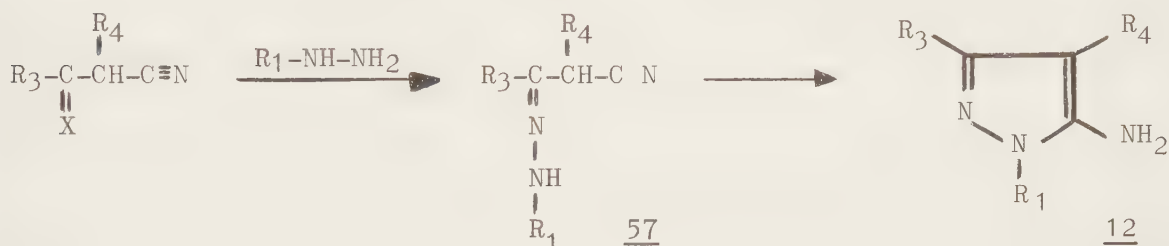
Dans le cas du sel de sodium de l' α -formylpropionate d'éthyle, l'obtention de la diméthyl-1,4 pyrazolone-3 11b' (23) suggère une addition-1,4 du $\ddot{\text{N}}\text{-CH}_3$ sur la double liaison.

(^{*}) Nous laissons de côté la méthylation de pyrazolones-5 non substituées à l'azote, la cyclisation de la phénylhydrazone- phénylhydrazide 56 et l'action de la phénylhydrazine sur l'éther d'énol d'un β -cétoester (1,2).

XII - NITRILES β -CETONIQUES (OU β -IMINO)

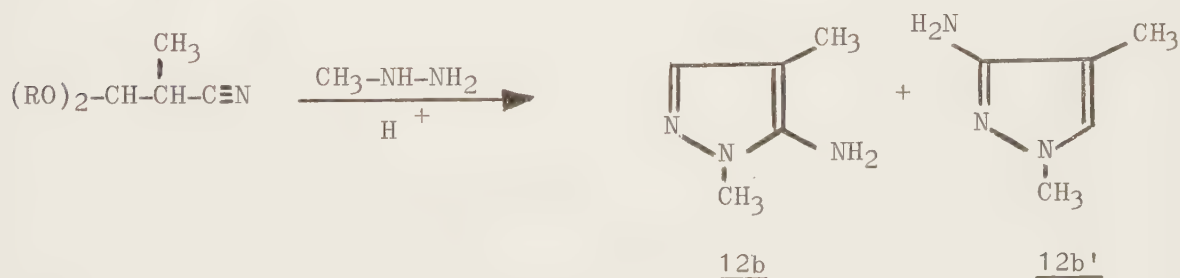
La réactivité des nitriles β -cétoniques (on peut indifféremment utiliser les β -iminonitriles) est en tout point parallèle à celle des esters β -carbonylés, décrite dans le paragraphe précédent.

Les hydrazines monosubstituées réagissent sur le C = O ou C = NH par le NH₂^(*) ; il est possible d'isoler l'hydrazone intermédiaire 57, que l'on peut ensuite cycliser en amino-5 pyrazole (Equation 16).



Equation 16

Si les arylhydrazines conduisent dans tous les cas (**, 135) et les alcoylhydrazines dans la plupart (**, 136, 137) aux amino-5 pyrazoles, on connaît l'exemple suivant (Equation 17) dû à TAKAMIZAWA et HAYASHI (138),



Equation 17

(*) A notre connaissance, il n'y a aucun exemple d'utilisation d'une hydrazine disubstituée-1,2 ; par contre, on connaît l'action de la diphényl-1,1 hydrazine : obtention de la diphényl-1,1 hydrazone 57g.

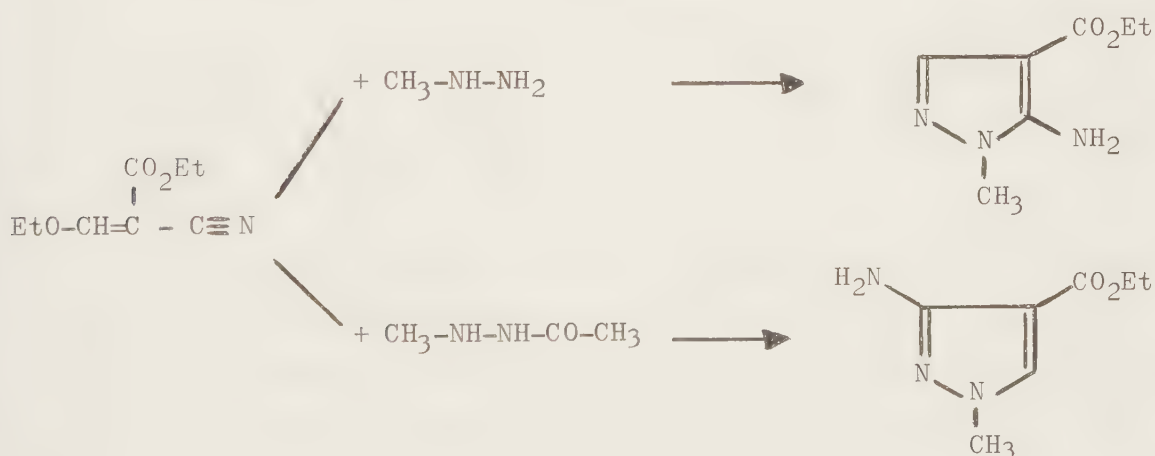
(**) Références ne figurant pas dans la bibliographie des ouvrages (1, 2, 4).

qui met en évidence, comme dans le cas des β -cétoesters (série XI) la réactivité par le N-CH₃ de la méthylhydrazine sur le carbonyle aldéhydique (ou son éno) résultant de l'hydrolyse de l'acétal. Ce même acétal réagit normalement avec la phénylhydrazine et la p-nitrophénylhydrazine (139) pour donner des aryl-1 amino-5 pyrazoles.

La réaction entre la méthylhydrazine et un β -cyanoaldéhyde ($R_3=H$, $X=O$, $R_4=C_6H_5$) conduit à un méthyl-1 aminopyrazole, mais la position du groupement amino n'a pas été déterminée (140). Il en est de même pour le produit de la réaction avec la phénylhydrazine (140), mais de ce que nous venons de dire, on peut affirmer qu'il s'agit du diphenyl-1,4 amino-5 pyrazole 12c ($R_1 = R_4 = C_6H_5$, $R_3 = H$).

Synthèse d'amino-3 pyrazoles :

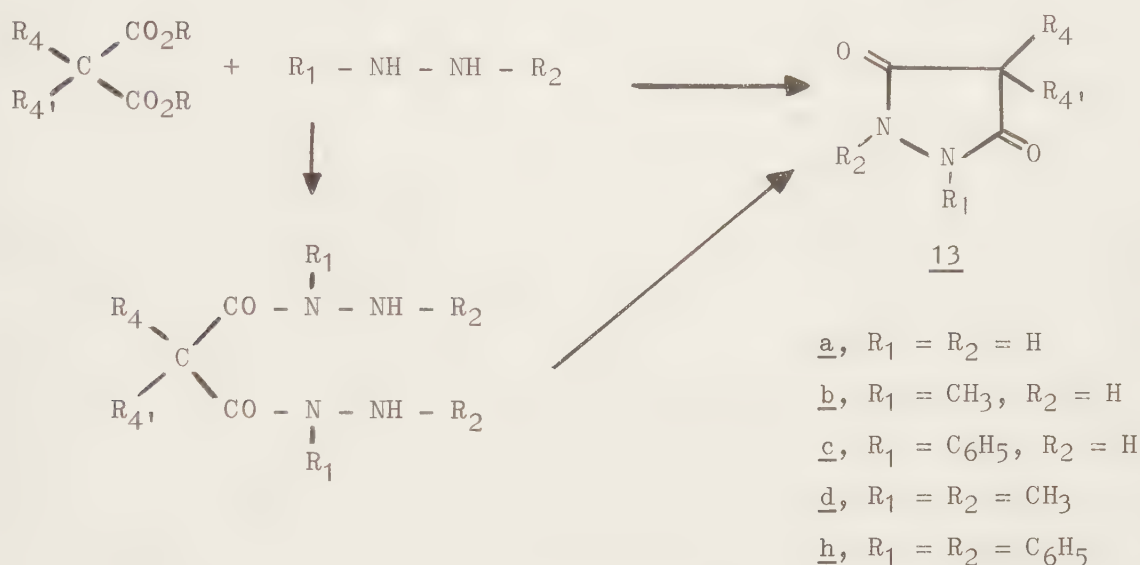
Les amino-3 pyrazoles sont connus (1), mais ils n'ont pas été préparés à partir des nitriles β -cétoniques. Etant donné les résultats de SCHMIDT et DRUEY (141, 142) (Equation 18), il semble possible de les atteindre en utilisant des dérivés β -acylés des hydrazines.



Equation 18

XIII - β -DIESTERS (DERIVES DE L'ACIDE MALONIQUE)

Quand on fait réagir une hydrazine mono- ou disubstituée-1,2 avec un dérivé de l'acide malonique (1, 2, 143, 144, 145), on obtient soit la pyrazolidinedione-3,5 13, soit la dihydrazide 58, qu'il est possible de cycliser (Equation 19).



Equation 19

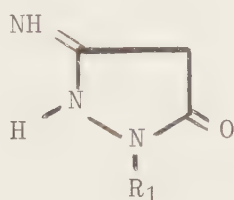
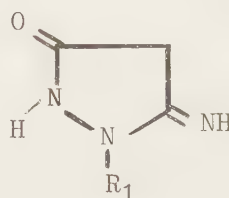
Dans cette série, étant donné la symétrie du produit de départ, le problème de l'orientation ne se pose pas ; quant à celui de savoir quel est l'azote de l'hydrazine qui réagit le premier, seule l'étude de l'hydrazide 58 ($\text{R}_1 \neq \text{R}_2$) peut donner la réponse.

Les hydrazines les plus couramment utilisées sont celles des séries a, b, c et h (ainsi que d'autres dérivés arylés différents du phényle). La diméthyl-1,2 hydrazine (série d) n'a fait l'objet que d'une publication récente (145) et la phényl-1 méthylhydrazine (série e) n'a pas été employée.

Enfin, si l'on part d'un diamide malonique (144), on obtient la pyrazolidinedione 13 et non un diamino-3,5 pyrazole 15, nouvel exemple de l'élimination plus facile de NH_3 par rapport à H_2O (Cf. tableau VIII du § XI).

XIV - β -CYANOESTERS (DERIVES DU CYANACETATE).

Les résultats de la littérature (1, 2, 4) concernant la synthèse d'imino-3 ou -5 pyrazolidones-5 ou -3, 14 et 14', à partir de β -cyanoesters, sont nombreux mais difficiles à interpréter. Nous pensons que cela provient de certaines erreurs de structure (interversion des deux isomères) et nous avons commencé un travail (38) pour essayer d'élucider ces problèmes.

1414'

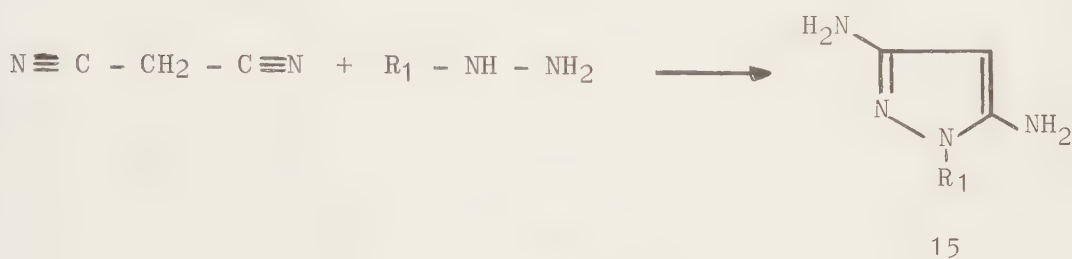
En tenant compte de tout ce que nous avons indiqué précédemment, nous proposons (38) à titre d'hypothèse de travail que les cyanacétates réagissent d'abord par la fonction ester pour donner un hydrazide, qui se cyclise, en milieu alcalin, en iminopyrazolidone. La méthylhydrazine réagit par les deux atomes d'azote pour donner des mélanges de 14a et 14a', la phénylhydrazine en milieu neutre réagit par le $\ddot{\text{N}}\text{H}_2$, avec formation d'un hydrazide cyclisable en phényl-1 imino-5 pyrazolidone 14b' et en milieu alcalin par le $\text{N}-\text{C}_6\text{H}_5$, pour donner l'autre isomère 14b.

XV - MALONITRILE.

Dans les paragraphes précédents nous avons montré que de toutes les fonctions examinées, la fonction $\text{C}\equiv\text{N}$ est la moins réactive vis-à-vis des hydrazines. En effet, la réaction commence toujours par l'autre fonction, qu'elle soit $\text{C}=\text{C}$ (série V), $\text{C}\equiv\text{C}$ (série IX), $\text{C}=\text{O}$ (série XII), ou CO_2R (série XIV).

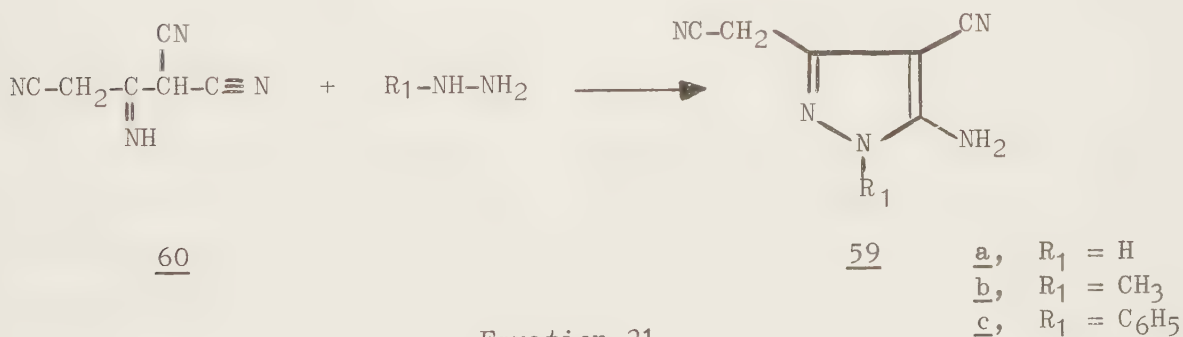
Mais dans le malonitrile, on aurait pu penser que la réaction, si

elle a lieu, ne peut se faire que par addition sur la triple liaison $C \equiv N$, et conduire à un diamino-3,5 pyrazole 15 (Equation 20). Comme dans la série XIII, la symétrie du malonitrile ne permet qu'une seule orientation.



Equation 20

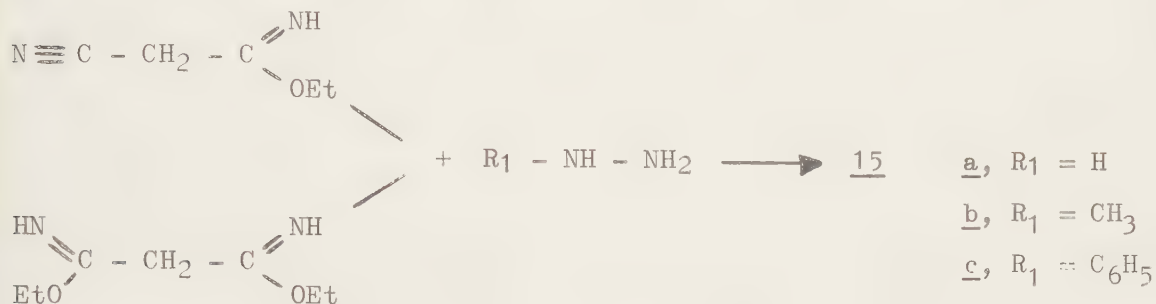
C'est ce produit 15 que ROTHENBURG (146, 147), le premier à avoir étudié cette réaction, croyait avoir isolé. Il fallut attendre 1958-1959, pour que plusieurs auteurs (148, 149, 150) démontrent que le produit obtenu par ROTHENBURG a une structure plus compliquée 59 et qu'il provient de l'action de l'hydrazine sur le dimère du malonitrile 60 ; ce dernier est un β -imino-nitrile, dont la réaction avec les hydrazines (voir § XII) donne des amino-5 pyrazoles (Equation 21).



Equation 21

Il serait intéressant d'examiner l'effet des deux modifications suivantes : utilisation de malonitriles mono- et disubstitués sur le carbone central ; utilisation d'hydrazines disubstituées-1,2.

Indiquons pour finir, que les diamino-3,5 pyrazoles 15 sont accessibles par deux voies (Equation 22) (151, 152), qui montrent encore une fois que EtOH est un meilleur groupe partant que NH_3 (Cf. tableau VIII, du § XI).



Equation 22

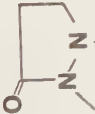
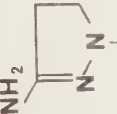
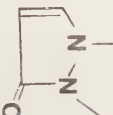
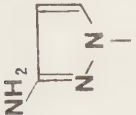
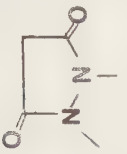
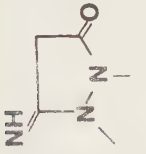
Méthodes d'interconversion des différents hétérocycles décrits dans la présente publication :

Il nous a semblé intéressant d'indiquer succinctement (Tableau IX) les possibilités de passage entre les différents dérivés du pyrazole décrits dans les paragraphes précédents.

En effet, c'est ainsi que, d'une part, de nombreuses structures ont été démontrées ; par exemple (voir § III), on utilise le passage de pyrazoline-2 en pyrazole correspondant pour apporter la preuve de la structure de ce dernier. D'autre part, certains dérivés ne peuvent être obtenus que de cette façon : ainsi les amino-3 pyrazoles sont généralement préparés par déshydrogénation d'amino-3 pyrazolines (76, 77).

Nous avons représenté un noyau de chaque série dans le tableau IX, mais les références correspondent à l'ensemble de tautomères-isomères et sels quaternaires des séries a à i. Par exemple : le composé 10 correspond aux deux isomères du pyrazole, mais aussi aux pyrazoliums des séries d et e.

L'examen du tableau IX montre qu'il reste encore de nombreuses possibilités de transformation qui n'ont pas été examinées.

Pour transformer le dérivé en $\bullet$ $\rightarrow$	 3	 4	 5	 10	 11	 12	 13	 14
3		153 (*)	(47, 153)	(1, p. 110) (3, pp. 41 et 215) (4, p. 384) (154, 155, 156)	(153)			
4	(11)			(3, p. 63)	(1, p. 120) (2, p. 18) (80, 157, 158)			
5		(20, 37, 47, 68, 157)			(74, 76, 77, 79)			
10	(1, p. 104) (3, p. 67) (4, p. 422) (11, 156, 159)				(160, 161)			
11	(11)	(11)	(3, pp. 52 et 62) (4, p. 407) (162)			(2, p. 42) (4, p. 409)		
12			(34)	(139, 163)	(1, p. 143) (2, p. 44) négatif (104)			
13	(34)						(164)	
14					(2, p. 43)		(1, p. 152)	

(*) Ether de la forme hydroxy-3.

CONCLUSION

Il faut commencer par signaler une difficulté que nous avons rencontrée en rédigeant cette mise au point : beaucoup d'exemples proviennent de références anciennes, datant d'époques où les méthodes analytiques n'étaient pas très précises. On peut dire que tous les pourcentages d'isomères déterminés avant 1960 sont sujets à caution. En particulier, des réactions considérées comme régiospécifiques (164), examinées plus tard en R.M.N. montrent des quantités non négligeables de l'autre isomère.

Dans un effort de systématisation et avec le but de faire apparaître les grandes lignes des réactions des hydrazines avec les composés difonctionnels-1,3, nous avons simplifié les problèmes. Ainsi, les résultats du tableau II ne correspondent pas à la totalité des cas expérimentaux, mais uniquement aux réactions les plus fréquentes.

Enfin, il reste un grand travail à accomplir dans deux directions : l'une qualitative pour combler les vides des tableaux I et IX, l'autre quantitative, pour déterminer d'une façon précise le mécanisme de la formation des substances aussi importantes par exemple, que les pyrazolones.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 - T.L. JACOBS, dans R.C. ELDERFIELD, Heterocyclic Compounds, J. Wiley, New-York, 1957, T. 5, pp. 45-161.
- 2 - R.H. WILEY et P. WILEY, Pyrazolones, pyrazolidones and derivatives, Interscience, New-York, 1964, pp. 1-523.
- 3 - R. FUSCO et C.H. JARBOE, Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings, Interscience, New-York, 1967, pp. 1-285, et 385-880.
- 4 - A.N. KOST et I.I. GRANDBERG, Progress in Pyrazole Chemistry, dans A.R. KATRITZKY et A.J. BOULTON, Advances in Heterocyclic Chemistry, Academic Press, New-York, 1966, pp. 347-429.
- 5 - E. MULLER dans HOUBEN-WEYL, Methoden der organischen Chemie, Stickstoffverbindungen I ; G. Thieme, Stuttgart, 1967, T. 2.
- 6 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1965, p. 769.
- 7 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, C.R. Acad. Sci., 1965, 260, 606.
- 8 - J. ELGUERO, R. JACQUIER, G. TARRAGO et H.C.N. TIEN DUC, Bull. Soc. chim., 1966, p. 293.
- 9 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1966, p. 610.
- 10 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1966, p. 619.
- 11 - P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Tetrahedron, 1966, 22, 2461.
- 12 - J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1966, p. 2832.
- 13 - R. JACQUIER, C. PETRUS et F. PETRUS, Bull. Soc. chim., 1966, p. 2971.
- 14 - R. JACQUIER, C. PETRUS et F. PETRUS, Bull. Soc. chim., 1966, p. 2977.
- 15 - L. BARDOU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 289.
- 16 - R. JACQUIER et G. MAURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 295.
- 17 - L. BARDOU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 297.
- 18 - R. JACQUIER et G. MAURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 306.
- 19 - R. JACQUIER et G. MAURY, Bull. Soc. chim., 1967, p. 316.

- 20 - P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 3502.
- 21 - J-L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 3516.
- 22 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1967, p. 3772.
- 23 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1967, p. 3780.
- 24 - J. ELGUERO, E. GONZALEZ et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1968, p. 707.
- 25 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MURATELLE, Bull. Soc. chim., 1968, p. 2506.
- 26 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., 1968, p. 3866.
- 27 - J-L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1968, p. 3869.
- 28 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., 1968, p. 5019.
- 29 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., 1969, p. 1687.
- 30 - J-L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1969, p. 3292.
- 31 - J. ELGUERO, C. MARZIN et D. TIZANE, Org. Magn. Res., 1969, 1, 249.
- 32 - G. COISPEAU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 33 - J-L. BARASCUT, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 34 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et S. MONDON, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 35 - G. COISPEAU, J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 36 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 37 - G. COISPEAU, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 38 - C. DITTLI, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 39 - J. ELGUERO, A. HAC, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 40 - T. KAUFFMANN, H. MÜLLER et C. KOSEL, Angew. Chem. Int. Ed., 1962, 1, 214.
- 41 - T. KAUFFMANN et H. MÜLLER, Chem. Ber., 1963, 96, 2206.
- 42 - T. KAUFFMANN, Angew. Chem. Int. Ed., 1964, 3, 342.
- 43 - S.G. MATSOYAN et E.G. DARBINYAN, Khim. Geterotsikl. Soedin., 1967, 3, 378.
- 44 - B.V. IOFFE, Yu. P. ARTSYBASHEVA et B.L. ANDONDONSKAYA, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1968, 4, 1689.
- 45 - L. KNORR et A. BLANK, Ber., 1885, 18, 316.
- 46 - H. FERRES et W.R. JACKSON, Chem. Comm., 1969, p. 261.
- 47 - G.F. DUFFIN et J.D. KENDALL, J. chem. Soc. 1954, p. 408.
- 48 - B.V. IOFFE, V.V. TSIBUL'SKII, V.S. STOPSKII et Z.I. SERGEEVA, Chem. Het. Comp. (U.R.S.S.), 1966, 2, 714.

- 49 - B.V. IOFFE et V.V. TSIBUL'SKII, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1968, 4, 1612.
- 50 - M-L. FILLEUX-BLANCHARD et G.J. MARTIN, Bull. Soc. chim., 1968, p. 2618.
- 51 - W.L. CHAMBERS et M.L. WILLARD, J. amer. chem. Soc., 1960, 82, 3373.
- 52 - I.A. FAVORSKAYA et E.M. AUVINEN, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1962, 32, 1359.
- 53 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, Résultats non publiés.
- 54 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et C. MARZIN, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 55 - J-P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 56 - R. LOCQUIN et R. HEILMANN, Comp. Rend. 1928, 186, 705.
- 57 - J-L. AUBAGNAC, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1969, p. 3316.
- 58 - W.O. GODTFREDSSEN et S. VANGEDAL, Acta chem. Scand., 1955, 9, 1498.
- 59 - W.S. WADSWORTH, J. org. Chem., 1966, 31, 1704.
- 60 - M.J. KORNET et S.I. TAN, J. Heterocyclic Chem., 1968, 5, 397.
- 61 - A.I. KOL'TSOV, Bull. Acad. Sci. (U.R.S.S.), Div. chem. Sci., 1965, p. 1318.
- 62 - N.P. ZAPEVALOVA et T.A. SOKOLOVA, Bull. Acad. Sci. (U.R.S.S.), Div. Chem. Sci., 1965, p. 1398.
- 63 - N.P. ZAPEVALOVA, L.A. OVSYANNIKOVA et T.A. SOKOLOVA, Bull. Acad. Sci. (U.R.S.S.), Div. Chem. Sci., 1966, p. 2127.
- 64 - T.A. SOKOLOVA, I.N. OSIPOVA et L.A. ORSYANNIKOVA, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1967, 3, 2202.
- 65 - R.F. SMITH, A.C. BATES, A.J. BATTISTI, P.G. BYRNES, C.T. MROZ, T.J. SMEARING et F.X. ALBRECHT, J. org. Chem., 1968, 33, 851.
- 66 - N.P. ZAPEVALOVA et T.A. SOKOLOVA, Bull. Acad. Sci. (U.R.S.S.), Div. Chem. Sci., 1966, p. 2124.
- 67 - H. DORN et A. ZUBEK, Z. chem., 1967, 7, 150.
- 68 - S. PIETRA, Boll. Sci. Chim. industr. Bologna, 1953, 11, **78**, 83.
- 69 - H. DORN, G. HILGETAG et A. ZUBEK, Angew. Chem. Int. Ed., 1964, 3, 748.
- 70 - H. DORN, G. HILGETAG et A. ZUBEK, Chem. Ber., 1965, 98, 3357.
- 71 - H. DORN, G. HILGETAG et A. ZUBEK, Chem. Ber., 1965, 98, 3368.
- 72 - H. DORN, A. ZUBEK et G. HILGETAG, Chem. Ber., 1965, 98, 3377.

- 73 - H. DORN et A. ZUBEK, Z. Chem., 1965, 5, 457.
- 74 - H. DORN et A. ZUBEK, Org. Synth., 1968, 48, 8.
- 75 - P. SCHMIDT et A. DRUEY, Helv. chim. Acta, 1958, 41, 308.
- 76 - C. ALBERTI et C. TIRONI, Il Farmaco, Ed. Sci., 1964, 19, 618.
- 77 - C. ALBERTI et C. TIRONI, Il Farmaco, Ed. Sci., 1964, 19, 638.
- 78 - A.N. KOST et V.V. ERSHOV, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1956, 26, 3491.
- 79 - A.N. KOST, Yu. V. KONNOVA, V.V. ERSHOV et E.G. RUKHADZE, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1959, 29, 496.
- 80 - I.I. GRANDBERG, D. VAI-PY, V.I. SHCHEGOLOVA et A.N. KOST, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1961, 31, 1770.
- 81 - S.I. SUMINOV et A.N. KOST, J. gen. Chem. (U.R.S.S.), 1963, 33, 2152.
- 82 - J-P. CHAPELLE, J. ELGUERO, R. JACQUIER et G. TARRAGO, Bull. Soc. chim., à paraître.
- 83 - N. RABJOHN, H.R. HAVENS et J.L. RUTTER, J. Heterocyclic Chem., 1966, 3, 413.
- 84 - N. RABJOHN et K.B. SLOAN, J. Heterocyclic Chem., 1969, 6, 187.
- 85 - B.V. IOFFE, V.S. STOPSKII et Z.I. SERGEEVA, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1968, 4, 957.
- 86 - R.L. HINMAN et D. FULTON, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 1895.
- 87 - C.S. ARGYLE, S.C. GOADBY, K.G. MASON, R.A. REED, M.A. SMITH et E.S. STERN, J. chem. Soc. 1967, C, 2156.
- 88 - J. THESING et C-H. WILLERSINN, Chem. Ber., 1956, 89, 1195.
- 89 - G.R. NEWKOME et D.L. FISHEL, J. org. Chem., 1966, 31, 677.
- 90 - S.G. MATSOYAN, E.G. DARBINYAN et Yu. B. MITTARDZHYAN, Armyan Khim. Zhur, 1968, 21, 998 ; Chem. Abstr., 1969, 70, 96693.
- 91 - S.G. MATSOYAN, E.G. DARBINYAN et Yu. B. MITTARDZHYAN, Chem. Abstr., 1969, 71, 61 379.
- 92 - W.N. PAUDLER et A.G. ZEILER, J. org. Chem., 1968, 34, 999.
- 93 - W. SCHROTH, J. PESCHEL et A. ZSCHUNKE, Z. Chem., 1969, 9, 111
- 94 - W.W. PAUDLER et A.G. ZEILER, Résultats non publiés.
- 95 - K.V. AUWERS et B. OTTENS, Ber., 1925, 58, 2069.
- 96 - H.B. HENBEST, J. chem. Soc., 1952, p. 4536.

- 97 - R.F. CURTIS, C.H. HASSALL et J. WEATHERSTON, J. chem. Soc., 1962, p. 3831.
- 98 - T. METLER, A. UCHIDA et S.I. MILLER, Tetrahedron, 1968, 24, 4285.
- 99 - I.I. LAPKIN et Yu. S. ANDREICHKOV, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1966, 2, 2034.
- 100 - F. LINGENS et H. SCHNEIDER-BERNLÖHR, Ann. Chem., 1965, 686, 134.
- 101 - N.D. HEINDEL, P.D. KENNWELL et M. PFAU, Chem. comm., 1969, p. 757.
- 102 - F.G. BADDAR, M.F. EL-NEWAHY et M.R. SALEM, J. chem. Soc., 1969, C, 836.
- 103 - O. DIELS et J. REESE, Ann. Chem., 1934, 511, 168.
- 104 - C. MOUREU et I. LAZENNEC, C.R. Acad. Sci., 1906, 143, 1239 ; Bull. Soc. chim., 1907 (4) 1, 1071.
- 105 - T. SASAKI et K. SHOJI, Tetrahedron Letters, 1969, p. 1811.
- 106 - P. KURTZ, H. GOLD et H. DISSELNÖTTER, Ann. Chem., 1959, 624, 1.
- 107 - E. HARUKI, Y. HIRAI et E. IMOTO, Bull. Soc. chim. Japan, 1968, 41, 267.
- 108 - C. MOUREU et I. LAZENNEC, Bull. Soc. chim., 1907 (4) 1, 1079.
- 109 - L. LOPEZ et J. BARRANS, C.R. Acad. Sci., 1966, 263C, 557.
- 110 - I. IWAI et N. NAKAMURA, Chem. Pharm. Bull. Japan, 1966, 14, 1277.
- 111 - G. GUBELT et J. WARKENTIN, Chem. Ber., 1969, 102, 2481.
- 112 - J. HINE, Physical Organic Chemistry, 2ème édition, Mc.Graw-Hill, New-York, 1962, p. 257.
- 113 - M. BERTRAND, J. ELGUERO, R. JACQUIER et J. LE GRAS, C.R. Acad. Sci., 1966, 262C, 782.
- 114 - K.V. AUWERS et W. MAUSS, Ann. Chem., 1927, 452, 182.
- 115 - J. CASTELLS et J. SOLER, Résultats non publiés.
- 116 - J.J. TRAVERSO, C.W. WHITEHEAD, J.F. BELL, H.E. BOAZ et P.W. WILLARD, J. Med. Chem., 1967, 10, 840.
- 117 - A.A. AKHREM, V.A. DUBROVSKY, A.V. KAMERNITZKY et A.V. SKOROVA, Tetrahedron 1969, 25, 4737.
- 118 - J. CASTELLS et R. ROSER, Anal. Real. Soc. Esp. Fis. y Quim., 1966, 62, 409.
- 119 - N.A. DOMNIN et S.I. YAKIMOVICH, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1965, 1, 609 ; 658 ; 1032.
- 120 - H.-J. TEUBER, E. WORBS et D. CORNELIUS, Chem. Ber., 1968, 101, 3918.

- 121 - B. EISTERT, G. KILPPER et J. GÖRING, Chem. Ber., 1969, 102, 1379.
- 122 - W. SUCROW, Chimia, 1969, 23, 36.
- 123 - K.V. AUWERS et W. MAUSS, Ber., 1926, 59, 611.
- 124 - I.L. FINAR et R.J. HURLOCK, J. chem. Soc., 1958, p. 3259.
- 125 - W.J. BARRY, I.L. FINAR et A.B. SIMMONDS, J. chem. Soc., 1956, p. 4974.
- 126 - K.V. AUWERS et H. STUHLMANN, Ber., 1926, 59, 1043.
- 127 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et S. MONDON, Bull. Soc. chim., 1970, à paraître.
- 128 - K.V. AUWERS, F. NIEMEYER, W. MAUSS et W. DANIEL, J. prakt. Chem., 1925, 110, 153.
- 129 - L. WOLFF, Ber., 1904, 37, 2827.
- 130 - H.Z. LECHER, R.P. PARKER et R.C. CONN, J. amer. chem. Soc., 1944, 66, 1959.
- 131 - F.C. PENNINGTON et W.D. KEHRET, J. org. Chem., 1967, 32, 2034.
- 132 - H.E. WAHLBERG, Ark. Kemi. 1963, 20, 153.
- 133 - H.D. STACHEL, Chem. Ber., 1963, 96, 1088.
- 134 - M. SAQUET et A. THUILLIER, C.R. Acad. Sci., 1968, 266C, 290.
- 135 - I.I. GRANDBERG, DIN WEI-PI et A.N. KOST, J. gen. Chem; (U.R.S.S.), 1961, 31, 2153.
- 136 - I.I. GRANDBERG, N.F. KROKINA et M.N. KONDRAT'EV, Khim. Farm. Zh., 1968, 2, 24, Chem. Abstr., 1969, 70, 11624.
- 137 - W. BROSER et U. BOLBERT, Chem. Ber., 1966, 99, 1767.
- 138 - A. TAKAMIZAWA et S. HAYASHI, Yakugaku Zasshi, 1963, 83, 313, Chem. Abstr., 1963, 59, 5147.
- 139 - A. TAKAMIZAWA et S. HAYASHI, Yakugaku Zasshi, 1959, 79, 339, Chem. Abstr., 1959, 53, 16115.
- 140 - E.L. ANDERSON, J.E. CASEY, L.C. GREENE, J.J. LAFFERTY et H.F. REIFF, J. Med. Chem., 1964, 7, 259.
- 141 - P. SCHMIDT, K. EICHENBERGER, M. WILHELM et J. DRUEY, Helv. Chimica Acta, 1959, 42, 349.
- 142 - P. SCHMIDT et J. DRUEY, Helv. Chimica Acta, 1959, 42, 763.
- 143 - H. BRÄUNIGER et H. BREUER, Pharm. Zentr. 1968, 107, 646.
- 144 - M. LORENZ, D. PRELICZ et L. WYZGOWSKA, Acta Pol. Pharm., 1968, 25, 231.

- 145 - P. MARGARETHA, P. SCHUSTER et O.E. POLANSKY, Monatsh. Chem., 1968, 99, 601.
- 146 - R.V. ROTHENBURG, Ber., 1894, 27, 685.
- 147 - R.V. ROTHENBURG, J. prakt. Chem., 1895, 52, 45.
- 148 - R.A. CARBONI, D.D. COFFMAN et E.G. HOWARD, J. amer. chem. Soc., 1958, 80, 2838.
- 149 - T. SATO, J. org. Chem., 1959, 24, 963.
- 150 - E.C. TAYLOR et K.S. HARTKE, J. amer. chem. Soc., 1959, 81, 2452, et 2456.
- 151 - W.J. FANSHAW, V.J. BAUER et S.R. SAFIR, J. org. Chem., 1964, 29, 942.
- 152 - J.A. SETTEPANI et J.B. STOKES, J. org. Chem., 1968, 33, 2606.
- 153 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et S. MONDON, Bull. Soc. chim., 1969, p. 1683.
- 154 - P. BOUCHET, J. ELGUERO et R. JACQUIER, Bull. Soc. chim., 1967, p. 4716.
- 155 - I. BHATNAGAR et M.V. GEORGE, Tetrahedron, 1968, 24, 1293.
- 156 - N.M. OMAR et A.V. EL'TSOV, J. org. Chem. (U.R.S.S.), 1968, 4, 692 ;
709 ; 1246.
- 157 - H. DORN, A. ZUBEK et G. HILGETAG, Angew. Chem. Int. Ed., 1966, 5, 665.
- 158 - H. DORN et A. OTTO, Tetrahedron, 1968, 24, 6809.
- 159 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et D. TIZANE, Bull. Soc. chim., 1970, à paraître.
- 160 - J. ELGUERO, G. GUIRAUD, R. JACQUIER et H.C.N. TIEN-DUC, Bull. Soc. chim.,
1967, p. 328.
- 161 - J. ELGUERO, R. JACQUIER et H.C.N. TIEN DUC, Bull. Soc. chim., 1967,
p. 2617.
- 162 - C.L. HABRAKEN et J.A. MOORE, J. org. Chem., 1965, 30, 1892.
- 163 - W.E. PARHAM et I.M. ALDRE, J. org. Chem., 1960, 25, 1259.
- 164 - A. HASSNER, J. org. Chem., 1968, 33, 2684.



